Aus dem Max-Planck-Institut für Systemphysiologie in Dortmund
(Direktor: Professor Dr. med. D. W. Lübbers)

Der lokale Sauerstoffdruck im Glomus caroticum des Kaninchens und seine Bedeutung für die Chemorezeption

DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie

an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

HARTMUT WEIGELT

aus Stuttgart

Bochum 1975

Der lokale Sauerstoffdruck im Glomus caroticum des Kaninchens und seine Bedeutung für die Chemorezeption

DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie

an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

HARTMUT WEIGELT

aus Stuttgart

Bochum 1975

Dissertation angenommen am 9. Juli 1975
Tag der mündlichen Prüfung am 30. Juli 1975

Hauptreferent: Prof. Dr. Lübbers
Koreferent : Prof. Dr. Rautenberg

aku- Fotodruck, 86 Bamberg, Färbergasse 8 R

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	1
	1. Physiologische und morphologische Grundlagen zur Funktion des Glomus caroticum	4
	2. Historisches über das Glomus caroticum	11
	3. Fragestellung	14
II	METHODISCHER TEIL	16
	1. Tiermaterial	16
	2. Narkose	17
	3. Operative Eingriffe	17
	a) Katheter	17
	b) Eröffnung der Regio colli und Freilegung des Glomus caroticum	18
	4. Meßtechnik	18
	a) Platinmikroelektroden	18
	a_1) Platinmikroelektroden zur Gewebesauerstoffpartialdruckmessung	22
	Starre Elektroden	22
	Elastisch aufgehängte Elektroden	23
	a_2) Platinmikroelektroden zur Wasserstoffmessung	24
	Starre Elektroden	24
	Elastisch aufgehängte Elektroden	24
	a_3) Apparatur zur Bestimmung der Einstellzeit von Platinmikroelektroden	26
	b) Katheterelektrode zur Bestimmung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks	27
	c) Meßkreis für Sauerstoff- und Wasserstoffmikroelektroden sowie für die Katheterelektrode	28
	d) Messung des venösen Effluates des Glomus caroticum	29
	e) Mikromanipulatoren	30
	f) Blutdruckmessung	30
	g) Pneumotachograph	30

Seite

h) Massenspektrometer 31
i) Blutgasanalyse, diskontinuierlich 31
j) Hämatokritbestimmung 31
k) Temperaturstabilisierung des Versuchstieres 32
l) Einstellung verschiedener Blutdrucke 32
5. Histologische Technik 32
6. Ausgußmodelle des Kaninchenglomus 33
7. Auswertmethoden 34
a) Auswertung der Wasserstoff-Clearance-Kurven 34
a_1) Halblogarithmische Auftragung 34
a_2) Maschinelle Auswertung 34
b) Berechnung der Glomusvolumina 35
c) Korrelation der Änderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, des Gewebesauerstoffpartialdrucks und des Gewebesauerstoffpartialdrucks bei der Anblasreaktion mit Sauerstoff mit der Änderung des Atemminutenvolumens 35
d) Die m · n-Tafel (χ-Quadrattest) zur Signifikanzprüfung 36
8. Geräteliste 36

ERGEBNISSE

III PHYSIOLOGISCHER TEIL 38
1. a) Die Sauerstoffpartialdruckverteilung in der Glomus-caroticum-Region des Kaninchens 38
b) Die Unterscheidung der Gewebesauerstoffpartialdrucke im spezifischen Glomusgewebe von denen des umgebenden Gewebes. Die sauerstoffundurchlässige Zone 41
c) Die Gewebesauerstoffpartialdruckfelder im Kaninchenglomus bei zunehmender Stichtiefe und bei Luftatmung 48
d) Die Beeinflussung der niedrigen Gewebesauerstoffpartialdrucke im Kaninchenglomus durch Änderung der Atemgase und des Blutdrucks 51

Seite

2. Die Beziehung zwischen der Änderung des arteriellen Sauerstoffdrucks, der Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus caroticum und der Änderung der Atmung 60
3. Der lokale Fluß im Glomus caroticum des Kaninchens 71
   a) Ein Vergleich der Flußverteilungen von Katzen- und Kaninchenglomus 76
   b) Der lokale Fluß im Kaninchenglomus und seine Abhängigkeit von der Stichtiefe 78
   c) Die Abhängigkeit des Flusses im Kaninchenglomus vom Blutdruck 82

IV MORPHOLOGISCHER TEIL 88
1. Die unterschiedlichen Glomera carotica des Kaninchens, ihr mittlerer und lokaler Gewebesauerstoffpartialdruck 88
2. Die verschiedenen Glomusstrukturen und ihr mittlerer und lokaler Fluß 92
3. Durchblutungsgröße und Struktur im Kaninchenglomus 96
4. Strukturmerkmale des Kaninchenglomus 99
5. Die Darstellung der Gefäßstrukturen des Glomus caroticum des Kaninchens mit Hilfe der Technovit-Methode 104

V DISKUSSION
1. Fehlermöglichkeiten bei den Messungen mit Stichelektroden 106
2. Orte niedrigen Gewebesauerstoffpartialdrucks im Kaninchenglomus in ihrer Bedeutung für die Chemorezeption 114
3. Modellbetrachtung zur Hämodynamik 121

VI ZUSAMMENFASSUNG 129
VII LITERATURVERZEICHNIS 131
Lebenslauf 142

Die vorliegende Arbeit wurde am Max-Planck-Institut für Systemphysiologie (Direktor Prof. Dr. D. W. Lübbers) in der Zeit von November 1972 bis Juni 1975 ausgeführt.

Dem Direktor des Max-Planck-Instituts für Systemphysiologie, Herrn Professor Dr. D. W. Lübbers, gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für sein intensives Interesse und viele Anregungen und für die Bereitstellung der Geräte zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. W. Rautenberg, Institut für Zoophysiologie an der Universität Bochum, gilt mein Dank für die Betreuung der Arbeit und für sein stetes Interesse.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. H. Acker für die Einführung in die Problematik des Glomus caroticum sowie für viele wertvolle Anregungen.

Für die Durchführung der histologischen Schnittechnik und für die Ermöglichung der Durchführung der Technovit-Methode möchte ich meinen besonderen Dank Frau Dr. E. Seidl und Herrn Dr. D. Schäfer aussprechen. Mein Dank gilt weiter Herrn Chem.-Ing. H. Baumgärtl und seinen Mitarbeitern für die Bereitstellung von Mikroelektroden.

Weiterhin möchte ich Frau Karin Siemsen, Frau Helga Durst und Fräulein Evelyne Dufau für ihre technische Mitarbeit danken. Allen, die durch ihren Einsatz an dieser Arbeit beteiligt waren, danke ich an dieser Stelle herzlich.

I EINLEITUNG

Die Aufrechterhaltung der Lebensäußerungen eines Organismus wird gewährleistet durch ständige Energiezufuhr. Die Energie gewinnt der Organismus im wesentlichen aus zwei Partnern. Der erste ist die Glukose und ihre Speicherform, die Nahrung. Der zweite Partner ist der Sauerstoff mit seiner unvollkommeneren Speicherform als Oxy-Hämoglobin. Aus der Reaktion beider Energieträger gewinnt der Organismus die nötige Energie.
Der Sauerstoff ist wegen seines schnelleren Umsatzes und seiner unvollständigen Speicherform der für die Energiegewinnung limitierende Faktor. Daher muß er über die Lungen und die Atmung mindestens in minütlichen Abständen neu zugeführt werden, wohingegen die Nahrungsaufnahme auch für einige Tage unterbleiben kann, ohne daß der Organismus ernstlichen Schaden nimmt. Eine Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr über die Atmung über längere Zeit (ca. 5 Minuten) würde zunächst beim Gehirn und später in allen anderen Organen irreversible Schädigungen hervorrufen.
Schon auf einer sehr frühen Entwicklungsstufe mußte der Organismus also Schutzmechanismen entwickeln, die verhindern, daß die Sauerstoffzufuhr für längere Zeit unterbrochen ist. Die Schutzmechanismen werden ihrerseits durch Strukturen hervorgerufen, die die Sauerstoffträger kontrollieren.
Der wesentliche Sauerstoffträger ist aber bei den in die Betrachtung einbezogenen Mammalia das Blut mit seinem Hämoglobin, das sich in den Erythrocyten befindet.
Nach der Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff in der Lunge gelangt es zum Herzen, das es dann in den Körperkreislauf treibt.

Auf seinem Weg zu den Erfolgsorganen passiert das Blut eine große Zahl von Kontrollstationen, die eine afferente und efferente Verbindung mit dem Atemzentrum im Gehirn haben (92). Auch im Gehirn selbst wird noch einmal kontrolliert, ob noch genügend Sauerstoff im Blut transportiert wird (55, 66). Im allgemeinen werden diese Kontrollstationen Chemorezeptoren genannt, weil sie auf die Blutgaszusammensetzung empfindlich reagieren und ein chemisches Signal, wie z. B. Kohlendioxid, Wasserstoffionenkonzentration oder den Sauerstoffgehalt, in ein elektrisches Signal umwandeln. Eine Atmungsregulation ohne solche Chemorezeptoren ist nicht denkbar.

Im Organsimus unterscheidet man diese Chemorezeptoren nach ihrer Lage und trennt sie in zentrale und periphere auf. Zentrale, chemosensible Bereiche findet man ausschließlich im Gehirn. Periphere Chemorezeptoren findet man entlang der großen arteriellen Gefäße, wie Aorta und den Carotiden. Neben den Aortenrezeptoren existieren auch in den verschiedensten Organen chemosensitive Areale.

Die Empfindlichkeit und die Spezifität der zentralen, chemosensiblen Areale auf die Blutgaszusammensetzung wurde von Loeschcke und Mitarbeitern eingehend untersucht (55, 66, 67). Von Obengenannten wurden zentrale, chemosensible Areale auf der Ventralseite der Medulla oblongata der Katze gefunden. Diese Rezeptoren reagieren auf die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration empfindlich und konnten dadurch abgegrenzt werden. Auch Kohlendioxidkonzentrationsänderungen haben einen starken Einfluß auf die Aktivität solcher zentralen Bezirke (58, 66). Nicht eindeutig geklärt ist allerdings die Wirkung des Sauerstoffs auf diese zentralen, chemosensiblen Areale (7, 29).

Die Wirkung des Sauerstoffs auf die peripheren Chemorezeptoren hingegen ist recht gut bekannt (1, 4, 48). Bei einer Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes im Blut fand man im Nervus vagus und im Nervus glossopharyngeus eine vermehrte Aktivität, die in einer direkten Beziehung zur Atmungssteigerung stand (48, 19, 45). Atmungssteuernde, neuronale Aktivitäten wurden 1868 von Hering und Breuer zum erstenmal im Nervus vagus gefunden. Nach ihnen wurden atmungssteuernde Reflexe als "Hering-Breuersche Reflexe" bezeichnet (45).

Der Nachweis, daß die Aorten- und Carotidenglomera auch atmungssteu-ernde Reflexe auslösen, gelang 1927 den Autoren Heymans und Heymans am isolierten Hundekopf (47). Ein Jahr zuvor wies DeCastro bei Säugetieren nach, daß die Carotiskörper über den Sinus- oder Hering-Breuerschen Nerven in Verbindung mit dem Nervus glossopharyngeus stehen (33). Im Sinusnerven verlaufen neben den Chemorezeptorfasern des Glomus caroticum, des Chemorezeptors an den Carotiden, auch die Pressorezeptorfasern des Sinus caroticus (1). Aus der Vielzahl der peripheren, atmungssteuernden Chemorezeptoren, die z. B. an der Aorta und den Carotiden sitzen (77, 78), wurde das Glomus caroticum für die Untersuchungen herausgegriffen.

Die Glomera carotica zeigten Besonderheiten, weswegen sie unter der Vielzahl der anderen Glomera ausgewählt wurden. In erster Linie wurde berücksichtigt ihre Größe und ihre exponierte Lage an der Gabelung der Arteria carotis communis in Arteria carotis externa und Arteria carotis interna (30) sowie ihre relativ leichte operative Zugänglichkeit (1). Sie sind auch die letzten arteriellen Kontrollstellen, bevor das Blut ins Gehirn gelangt. Schon von daher gesehen könnten sie eine besondere Funktion haben. Man kennt außerdem von den Glomera carotica eine Vielzahl

von Einflüssen auf andere Organe (39, 83). Am auffälligsten ist ihre Wirkung auf die Gehirndurchblutung, wie aus Untersuchungen von Ponte und Purves hervorgeht (83). Auch Einflüsse auf die Nierenaktivität sind bekannt (39).
Nachdem Untersuchungen am Glomus caroticum der Katze zu einer prinzipiellen Vorstellung über das Zustandekommen der Chemorezeptoraktivierung geführt haben (1, 4, 7, 48, 72, 73, 88, 19, 20, 23, 46, 50), sollte an einer anderen Tierart die Allgemeingültigkeit dieser Vorstellung geprüft werden. Das Kaninchen wurde für die vorliegenden Untersuchungen als geeignet angesehen, weil seine Carotiskörper den überwiegenden Atmungsstimulus in der Hypoxie bewirken sollen. Im nächsten Kapitel sollen die physiologischen und morphologischen Grundlagen zur Funktion des Glomus caroticum dargestellt werden.

1. Physiologische und morphologische Grundlagen zur Funktion des Glomus caroticum

Nachdem Heymans und Heymans nachgewiesen haben, daß das Glomus caroticum an der Reflexbildung für die Atmungssteuerung in der Hypoxie entscheidend beteiligt ist (47), galt in der nachfolgenden Zeit das Interesse den Veränderungen der Blutgase, die die größte Chemorezeptoraktivität nach sich ziehen.
Aufbauend auf Untersuchungen von Joels und Neil und anderen (60) stellte Hornbein fest, daß bei der Katze der arterielle Sauerstoffpartialdruck, der arterielle Kohlendioxiddruck und die Wasserstoffionenkonzentration die größte Änderung der Chemorezeptoraktivität zur Folge haben (48). Er konnte auch zeigen, daß sich die Effekte der einzelnen Blutgase addieren. Beim Kaninchen ist das allerdings nicht der Fall. Nach Untersuchungen von Wiemer,

Schöne (58, 75, 76, 94, 95, 96, 97) zeigt das Kaninchen die größte periphere Chemorezeptoraktivität nicht unter Hypercapnie, sondern in der Hypoxie. Eine hypoxische Hypercapnie hat nur eine kaum merkliche Steigerung der Aktivität zur Folge, verglichen mit einer reinen Hypoxie. Der Sauerstoffmangel ist also beim Kaninchen als eigentlicher peripherer Atmungsstimulus anzusehen. Weitere Untersuchungen der Autoren zeigten, daß beim Kaninchen im Sauerstoffmangel die Bedeutung der Aortenchemorezeptoren für die Atmungsstimmulierung abnimmt (58). Das bedeutet, daß nahezu der alleinige Atemantrieb in der Hypoxie durch die Glomera carotica hervorgerufen wird. In der Hypoxie ist nämlich gleichzeitig der zentrale Atemantrieb gedämpft oder zugunsten des peripheren unterdrückt (94).

Die anatomische Lage der Glomera carotica ist bei allen Säugetieren ziemlich einheitlich. Die Carotiskörper befinden sich, wie schon ihr Name andeutet, an der Gabelung der Arteria carotis communis in die Arteria carotis externa und Arteria carotis interna. Ihre arterielle Blutversorgung ist beim Kaninchen sehr variabel (30). Chungcharoen, DeBurgh Daly und Schweitzer haben das Problem der Blutversorgung des Glomus caroticum und der Gefäße im Glomusgebiet an verschiedenen Tierspezies bearbeitet (30, 31). Sie stellten fest, daß die arterielle Versorgung sehr unterschiedlich sein kann, was im Einklang steht mit eigenen Beobachtungen. Man kann daher nicht generalisierend sagen: "Das Glomus caroticum liegt ... direkt am Ursprung der Arteria occipitalis, von deren ersten kurzen Seitenzweigen es in der Regel seine Blutversorgung erhält" (60). Weit häufiger erhält das Glomus seine Blutversorgung aus arteriellen Ästen, die aus

der Arteria carotis interna entspringen. Diese Äste zweigen sich dann in der Regel noch mehrmals dichotom auf (88, 89). Der gesamte Glomusaufbau ist als stark kapillarisiertes Knäuel aufzufassen. Verschiedentlich lassen sich vor der maximalen Aufzweigung in Kapillaren arterio-venöse Anastomosen finden; dort kann arterielles Blut sofort in das venöse Drainagegebiet eingeschleust werden (87, 88, 89). Das Kapillarknäuel löst sich bei stärkerer Vergrößerung in seine funktionellen Untereinheiten auf, die als Glomoide bezeichnet werden (12, 59). Der venöse Abfluß wird im allgemeinen von Venolen und venösen Sinusoiden gebildet, in die diese Venolen münden. Die Sinusoide ihrerseits vereinigen sich in wenigen Venen, die dann dorsal-medial zum venösen System des Ganglion nodosum und Ganglion cervicale superior ziehen und dort Anschluß gewinnen. Das Charakteristikum des Kaninchenglomus ist, daß es sich aus vielen Glomoiden zusammensetzt (88). Die Glomoide sind durch Bindegewebsstränge voneinander getrennt und geben dem Kaninchenglomus ein disseminiertes Bild. Die Glomoide bilden sich aus Zellaggregaten, die sich ganz charakteristisch zusammenlagern. Sie bestehen aus sogenannten Typ-I-Zellen und Typ-II-Zellen (89, 92). Die Typ-I-Zellen sind von den auch als Hüllzellen bezeichneten Typ-II-Zellen umgeben (92, 81). Das hervorstechendste Merkmal der Glomus- oder Typ-I-Zellen ist ihr hoher Gehalt an Monoaminen (Catecholaminen). Die Catecholamine sollen in einem engen Zusammenhang stehen mit dem chemorezeptiven Prozess (80, 61). Die Information aus dem chemorezeptiven Prozeß wird afferent weitergeleitet über Endigungen von Nervenfasern des Sinusnerven (33). Diese Nervenfasern schieben sich gleichsam zwischen Typ-I- und Typ-II-Zelle. An die Typ-II-Zelle schmiegen sich ganz dicht Kapillaren an, die an solchen Kontaktstellen

fenestriert sind (92). Bemerkenswert für solche Stellen ist auch, daß die Hauptzelle hier die kleinste Entfernung zu den Kapillaren hat (92). Der Diffusion der Blutgase wird an solchen Stellen der geringste Widerstand entgegengesetzt. Nach Flußuntersuchungen von McCloskey und Torrance sowie von Acker, Keller und Lübbers müssen die Blutgase in sehr hohem Maße an die Glomuszellen gelangen, denn die Messungen am Glomus wiesen auf sehr hohe Flüsse hin. Die Untersuchungen von McCloskey und Torrance (72, 73) sowie von Keller und Lübbers (57) zeigten, daß das Katzenglomus mit einem mittleren Fluß von 2000 ml/100 g · min in diesem Tier das bestdurchblutete Organ überhaupt ist. Absolut gesehen kommt das einer Durchblutung von 10 - 40 µl/min gleich, wenn man zugrunde legt, daß das Glomus zwischen 0,5 - 2 mg wiegt.

Auch beim Kaninchen konnten in der vorliegen Arbeit Flußwerte gefunden werden, die in dieser Größenordnung liegen. Sie wurden einerseits mit der Wasserstoff-Clearance-Methode ermittelt (siehe II 4. a_2) und andererseits durch Messen des venösen Ausflusses (siehe II 4. d). Beide Methoden ergaben vergleichbare Flüsse von im Mittel 1200 ml/100 g · min. Aufgrund dieser hohen Flüsse im Glomus caroticum vermutete man eine geringe arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz zwischen einströmendem arteriellen Blut und ausströmendem venösen Blut. Eine solche geringe Differenz konnte auch bei der Katze gefunden werden (32). Die Befunde bei diesem Tier wurden einer Berechnung zugrunde gelegt, die eine Aussage über den vorherrschenden Gewebesauerstoffpartialdruck erlauben sollte (40, 65). Das Ergebnis machte einen hohen, nahezu arteriellen Gewebesauerstoffpartialdruck im Gewebe wahrscheinlich. Acker, Lübbers und Purves zeigten(5)

jedoch durch Messungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Katzenglomus, daß nicht hohe, arterielle Sauerstoffpartialdrucke vorherrschen, sondern daß im Gegensatz dazu niedrige Werte am häufigsten im Katzenglomus zu finden sind (5). Diese offensichtliche Diskrepanz läßt sich unter Zuhilfenahme des von Daly (32) experimentell bestimmten Sauerstoffverbrauchs von 9 ml nicht klären. Das würde eine bislang unbekannte hohe Oxydaseaktivität im Glomusgewebe voraussetzen. Gegen einen erhöhten Sauerstoffverbrauch durch die Mitochondrien spricht ihr geringer Besatz (86). Daher mußte nach weiteren Vorgängen gesucht werden, die eine Herabsetzung des Sauerstoffgehalts des durchströmenden Mediums zur Folge haben.

Auf der Suche nach solchen Vorgängen stieß man auf ein Phänomen im Glomus caroticum, bei dem Erythrocyten als Sauerstoffträger vom Blutplasma abgetrennt und oberflächlich in venöse Gefäße abgeführt werden (9, 10). Dieser als "Plasma Skimming" schon an anderen Organen, wie z. B. der Niere, entdeckte Effekt (86) könnte einen großen Teil des Zustandekommens der niedrigen Sauerstoffpartialdrucke im Gewebe des Glomus caroticum erklären und weshalb eine so geringe arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz gefunden werden konnte. Der besondere Gefäßaufbau und die damit verbundene Oberflächenvergrößerung im Glomus bietet darüber hinaus sauerstoffverbrauchenden Systemen genügend Angriffsfläche. Durch das "Plasma Skimming" gelangt also nur noch physikalisch gelöster und nicht chemisch an Hämoglobin gebundener Sauerstoff zum Gewebe. Der Sauerstoff kann daher nicht im Glomus vom Hämoglobin nachgeliefert werden. Der Nachweis dieses Sachverhaltes gelang Acker et al. mit seiner Perfusionsstoppmethode (3). Das Prinzip dieser Methode ist, daß bei einem mit Ringer-Lösung perfundierten Katzenglomus die Perfusion

gestoppt und der durch die Gewebsatmung bedingte Sauerstoffdruckabfall mit einer Platinmikroelektrode gemessen wurde. Bei natürlicher Perfusion des Glomus mit Blut und nach Durchblutungsstopp war der Sauerstoffdruckabfall nahezu identisch mit dem Druckabfall eines mit Ringer-Lösung perfundierten Glomus, einem Medium, das den Sauerstoff nur physikalisch gelöst enthält. Der Schluß liegt daher nahe, daß unter normalen Bedingungen ein Medium mit niedriger Sauerstofftransportkapazität das Glomus durchströmt, also Plasma.

Der niedrige Sauerstoffpartialdruck, der durch die obengenannten Faktoren im Glomus zustande kommt, könnte nun allerdings nicht sehr lange aufrecht erhalten werden, da es von Fett und Bindegewebe umgeben ist, dessen Sauerstoffpartialdruck bedeutend höher ist als sein eigener. Daher müßte ein Ausgleich der Gewebesauerstoffpartialdrucke zustande kommen. Um sich vom umgebenden Sauerstoffpartialdruck unabhängig zu machen, aber auch hier hat das Glomus eine Besonderheit entwickelt. Es ist von einer sauerstoffundurchlässigen Zone umgeben. Diese Zone konnte sowohl bei der Katze als auch beim Kaninchen nachgewiesen werden (5, 8).

Hängt nun die Funktion des Glomus als Chemorezeptor mit diesem niedrigen Gewebesauerstoffpartialdruck zusammen?

Von verschiedenen Autoren konnte der Nachweis erbracht werden, daß Änderungen dieses niedrigen Gewebesauerstoffpartialdrucks mit einer Aktivitätsänderung des Sinusnerven gekoppelt sind (1, 7, 18, 19, 78). Auch wirken andere Blutgase, wie z. B. Kohlendioxid und das pH, unterschiedlich stark stimulierend auf die Chemorezeptoraktivität (48). Den Hauptanteil an der Stimulierung der peripheren Chemorezeptoraktivität haben jedoch Änderungen des

Gewebesauerstoffpartialdrucks. Daß hier nicht die Sauerstoffsättigung des Blutes der eigentliche Antrieb ist, kann man dadurch zeigen, daß zu 75 % mit Kohlenmonoxid gesättigtes Hämoglobin keine vermehrte Aktivität auslöst (35), ebensowenig wie Anämie (83), vorausgesetzt, daß der arterielle Sauerstoffpartialdruck aufrecht erhalten bleibt, der bei Luft vorherrschen würde (60). Dies ist auch ein zusätzlicher Hinweis für das schon vorher genannte "Plasma Skimming" (9, 10). Neben der Blutgaszusammensetzung wirkt auch eine starke Minderdurchblutung des Organs infolge eines Blutdruckabfalles aktivierend auf die Chemorezeptoren (75, 76, 54). Wegen der obengenannten Abhängigkeit wurde das Verhalten des Flusses bei variierten Blutdruckbedingungen in der vorliegenden Arbeit untersucht. Selten konnte eine in gewissen Grenzen vom Blutdruck unabhängige Durchblutung im Glomus caroticum des narkotisierten Kaninchens gefunden werden. Befunde an der narkotisierten Katze zeigten ähnliche Ergebnisse (54). Eine Flußautoregulation in einem physiologischen Blutdruckbereich kann nicht eine große physiologische Rolle spielen, da sie entweder nicht vorhanden ist oder sekundär aufgehoben zu sein scheint.

Die Befunde, die über das Glomus caroticum der Katze erhoben wurden, wie z. B. der hohe Fluß und der niedrige Sauerstoffpartialdruck des Gewebes, führten zu der Frage nach der Unterscheidung im Aufbau und den Umgebungsbedingungen, wie z. B. Gewebesauerstoffpartialdruck im Zusammenhang mit der Funktion dieses Organs bei unterschiedlichen Tierspezies. Im Kapitel I 3. soll die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Frage dargestellt werden, insbesondere im Hinblick auf die Speziesunterschiede zwischen Katze und Kaninchen.

2. Historisches über das Glomus caroticum

Die früher als Carotidendrüse bzw. Glandula carotica oder Paraganglion caroticum bezeichneten Anschwellungen an der Carotisbifurkation sind wahrscheinlich in der Dissertation von Taube 1743 zum erstenmal beschrieben worden (12). Diese Anschwellungen, die später als selbständige Organe erkannt wurden, gaben und geben noch den Forschern Anlaß zu mannigfaltigen Fragen. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden von Swammerdam (36) am Frosch ebenfalls solche Anschwellungen an den Carotiden gefunden. Die späteren Untersuchungen von Huschke führten dann zu der Bezeichnung "Carotidendrüse". Die Begründung dafür war folgende: "Jenes Körperchen ist folglich ein aus einem Kapillarsystem bestehender Blutknäuel, und ich glaube, da wir dergleichen Verwickelungen eines doppelten Blutsystems Drüsen nennen, nicht zu fehlen, wenn ich es die Carotidendrüse nenne." Huschke gewann allerdings seine Erkenntnisse überwiegend an den Carotidendrüsen von Amphibien und kam zu folgenden drei Deutungen der Funktion: "1. Daß in ihm wie in jedem anderen Haargefäßsystem, ein chemischer Prozeß vor sich gehe, wodurch das Blut der Carotiden den Forderungen des Gehirns und seiner Ernährung entsprechender gemacht würde. Und hierbei dürfte man nicht lange im Zweifel über die Art des chemischen Prozesses seyn, man mag nun auf die Forderungen des Nervencentrums oder auf die eigene Entwicklungsgeschichte der Carotidendrüsen sehen. In beiden Fällen dringt sich die Annahme auf, daß sie einen indirecten Athemprozeß ausüben, d. h. Kohlenstoff und Wasser ausscheiden, um das ohnehin nicht rein arteriöse Amphibienblut zu oxydieren ... 2. Nimmt man aber aus was immer für Gründen

an, daß ein solcher Zersetzungsprozeß des Blutes unstatthaft sey, so bleibt bloß noch der Gedanke an eine rein mechanische Wirkung übrig. Ein solches Haargefäßnetz könnte den Blutstrom verlangsamen und den Pulsschlag mindern oder aufheben, was allerdings auch zu den Ansprüchen des zarten Hirnmarkes paßt. Die Windungen der Arteria vertebralis und carotis, das rete mirabile der Wiederkäuer etc. zielen offenbar auf dasselbe hin ... 3. Kann man beide Meinungen verbinden, und der Carotidendrüse einen geringen Grad einer indirecten fortdauernden Kiemenathmung und sogleich die Fähigkeit zuschreiben, hemmend auf den Pulsschlag und Blutkreislauf zu wirken. Das Blut mag also in gleichförmigerem Strome und oxydierter das Hirn erreichen." Die in der ersten Deutung angesprochenen Phänomene werden heute in zunehmendem Maße diskutiert. Der drüsige Charakter und die Fähigkeit, Wasser auszuscheiden, gelangt zusehends in die neueren Vorstellungen über die Glomusfunktion. Weitere Vorstellungen gehen in eine andere Richtung. Brücke z. B. hielt die Glandula carotica beim Frosch für "ein sehr wichtiges Hindernis, das in das Carotissystem eingeschaltet sei, damit dieses von dem ersten (venösen) Blute der Ventrikelsystole vermieden werde und erst von dem arteriellen Blute der zweiten Phase profitiere" (36, 49). Das Blut wird nämlich aufgrund der Widerstandsverhältnisse im Froschglomus überwiegend über die Arteria carotis externa abgeleitet. Die Widerstandsverhältnisse müßten sich aber dann beim Auftreffen des arteriellen Blutes ändern, d. h. das Glomus hätte dann einen geringeren Widerstand als die Arteria carotis externa. Hürtl sieht in der Carotidendrüse ein "akzessorisches Herz" (36). Bei Sabatier soll die Carotidendrüse ein Blutreservoir sein, das langsam das Blut wieder auspressen kann. Dieses "coeur sur-

numéraire" soll notwendig sein, weil die Arteria carotis communis ein so geringes Kaliber besitzt und kurz und ruckweise mit Blut gefüllt wird (36).

1896 konnte man noch bei Ecker-Gaupp nachlesen: "Was die Funktion der Glandula carotica anlangt, so ist dieselbe verschieden angegeben worden, je nach der verschiedenen Auffassung, zu der die einzelnen Forscher über den Bau des rätselhaften Organs gelangten" (36).

Noch 1923 wurde von Fischer gezeigt, daß eine Exstirpation des Glomus caroticum bei jungen Katzen zu Knochenschwund, Trägheit und auch zum Exitus längere Zeit nach dem Eingriff führen kann (37). Allerdings stellt die Entnahme beider Carotisgabeln einen so großen Eingriff dar, daß mit den verschiedenartigsten Folgen zu rechnen ist. Erst nach den Untersuchungen von Heymans und Heymans im Jahre 1927 vereinheitlichten sich die Vorstellungen über die Funktionsweise des Glomus caroticum. Danach soll es in der Hypoxie in der Lage sein, über den Nervus glossopharyngeus durch vermehrte Chemorezeptoraktivität die Atmung zu steigern (47). Die Morphologie des Carotiskörpers wurde anhand exakter histologischer Untersuchungen von DeCastro weitgehend aufgeklärt (33). Die damals entwickelten Vorstellungen wurden vielfach bestätigt und sind auch heute noch unumstritten (56, 87, 88, 89). Die Aufdeckung von Anastomosen bzw. arterio-venösen Shunts führten zu einem besseren Verständnis der Bedeutung des Gefäßsystems für die Funktion des Glomus caroticum (87). Untersuchungen hinsichtlich der Sinusnervenreflexe der Glomusregion, die auch Pressoreflexe enthält, führte Sunder-Plassmann durch. Daneben befaßte sich der Obengenannte mit der Histopathologie des Carotis sinus und des Glomus caroticum (91). Später um 1949 untersuchte Carl

Magnus Hesser die zentralen und peripheren Anteile der Atmungssteigerung während einer Säure-Basen-Verschiebung im Blut (46). Chungcharoen et al. arbeiteten an der Blutversorgung der Carotiskörper und zeigten, daß eine große Variabilität in der arteriellen Gefäßversorgung vorherrscht (30). Unsere heutigen Vorstellungen von der Funktion und der Morphologie des Glomus caroticum verdanken wir im wesentlichen den Untersuchungen von DeCastro, Purves, Torrance, Eyzaguirre, Biscoe und Acker et al. (33, 83, 84, 73, 22, 1, 69).

3. Fragestellung

Grundlagen einer gemeinsamen Funktionsweise von Katzen- und Kaninchenglomus sind Phänomene, die bei beiden Tierspezies in gleicher Weise gefunden werden müßten. Als wesentliche Merkmale sind insbesondere der niedrige Gewebesauerstoffpartialdruck im Glomusgewebe und der hohe, lokale Fluß als Ausdruck der Durchblutung und ihrer Abhängigkeit vom Blutdruck anzusehen. Einer einheitlichen Funktionsweise lägen niedrige Sauerstoffpartialdrucke und hohe Flüsse im Kaninchenglomus ebenso zugrunde, wie sie schon bei der Katze gefunden wurden (1, 57).

Da das Kaninchen als Vertreter der Lagomorphen entwicklungsgeschichtlich isoliert steht, sollte an ihm geprüft werden, ob sein Glomus caroticum unter gleichen Umgebungsbedingungen arbeitet wie das der Katze. An Variationen der Art Oryctolagus cuniculus sollte geklärt werden:

1. welcher Gewebesauerstoffpartialdruck im Kaninchenglomus in Abhängigkeit vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck vorherrscht,

2. wie Gewebesauerstoffpartialdruck und Atemvolumen miteinander korreliert sind,
3. ob ein hoher Fluß durch das Glomus caroticum vorkommt und
4. in welcher Abhängigkeit dieser Fluß vom Blutdruck steht.

Daneben sollte histologisch kontrolliert werden, ob die Messung im Glomusgewebe vorgenommen wurde. Außerdem sollte geprüft werden, ob sich Kaninchenglomus und Katzenglomus in ihrer groben Morphologie unterscheiden. Die funktionellen Punkte 1 bis 4 wurden mit Hilfe von Mikroelektrodentechniken bearbeitet (14, 15, 57, 90, 41, 42, 43). Die Darstellung der Kaninchenglomera wurde auf zwei Weisen vorgenommen:

1. der konventionellen histologischen Methode (Paraffintechnik) (11, 85, 87, 88, 89) und
2. der Technovit-Ausguß-Methode zur Darstellung der Gefäßstruktur (56, 87).

Beide Methoden wurden mit wesentlicher Unterstützung des zentralen histologischen Labors (Leiterin: Frau Dr. E. Seidl) und des zentralen Labors für Ultrastrukturforschung (Leiter: Dr. D. Schäfer) durchgeführt.

Für die Messungen des lokalen Gewebesauerstoffpartialdruckes und Flusses wurden vom Labor für Mikroelektrodentechnik (Leiter: Chem.-Ing. H. Baumgärtl) Pt-Mikroelektroden zur Verfügung gestellt.

II METHODISCHER TEIL

1. Tiermaterial

Für die Messungen des P_GO_2, des Flusses, des venösen Flusses und der Atemreaktionen wurden Kaninchen der folgenden Rasse und Geschlecht verwandt:

Rasse	weibl. Geschlecht	männl. Geschlecht
Belgische Riesen		2
Belgische Riesen gekreuzt mit Holländer	1	
Hasenkaninchen	10	5
Hasenkaninchen gekreuzt mit Holländer	6	1
Hasenkaninchen gekreuzt mit Schwarzloh	2	
Hasenkaninchen gekreuzt mit Silver		1
Hasenkaninchen gekreuzt mit Wildkaninchen	1	
Holländerkaninchen	6	2
Silverkaninchen	1	1

Insgesamt wurde an 39 Kaninchen gemessen. Ihr mittleres Gewicht betrug 3,2 kg. Kaninchen, deren überwiegendes Rassenmerkmal das von Hasenkaninchen war, wurden bevorzugt, weil sich deren Glomus deutlicher von der Carotisbifurkation absetzte.

2. Narkose

Es wurde Nembutal (Pentobarbital-Natrium) in einer Konzentration von 45 mg pro kg als initiale Dosis zur Einleitung der Narkose intraperitoneal oder in die Ohrvene gespritzt. Die Narkose wurde aufrechterhalten durch einstündliche Gaben von 10 - 16 mg Nembutal pro kg Körpergewicht intravenös, entweder in die Vena femoralis oder in die Ohrvene (24).

3. Operative Eingriffe

a) Katheter

Zur Messung des arteriellen Blutgesamtdruckes wurde in die Arteria femoralis ein Polyäthylenschlauch geschoben mit einem Außendurchmesser von 2 mm und einer Wandstärke von 0,3 mm. An diesem Katheter war über einen Dreiwegehahn ein Statham-Element zur Blutdruckregistrierung angeschlossen. In den Fällen, in denen die Druckregistrierung über die Arteria femoralis nicht möglich war, wurde der hydrostatische Druck in einem T-Stück in der Arteria carotis communis seitenständig abgenommen (44). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck wurde meistens in der rechten Arteria femoralis mit einer Katheter-Elektrode gemessen (siehe II 4. b Katheter-Elektrode).
In den Fällen, in denen der Blutdruck verstellt wurde (II 4. k, Katsaros-Methode) wurde der Katheter in der linken Arteria femoralis an ein Druckgefäß angeschlossen. Zusätzlich wurde die linke Vena femoralis mit einem Schlauch ähnlichen Kalibers wie oben versehen für die Injektion von Narkotika oder Infusionen.

b) Eröffnung der Regio colli und Freilegung des Glomus caroticum

Nach Einsetzen der tiefen Narkose wurde das Kaninchen an der Regio colli rasiert und diese durch einen medialen Längsschnitt eröffnet. Zur Freilegung der Trachea wurden die Portio sternalis des Musculus sternocleidomastoideus distal und proximal auf beiden Seiten unterbunden und durchschnitten. Der Musculus sternohyoideus wurde in seiner Mediallinie aufgetrennt und nach links und rechts weggebunden. Die Trachea lag nun frei, wurde zweimal unterschlungen, eröffnet, mit einer Glaskanüle versehen und durchschnitten. Sie wurde mit dem ebenfalls unterbundenen und durchschnittenen Ösophagus cranial bis in die Höhe des Zungenbeins weggebunden.

Die Feinpräparation des nun freiliegenden Glomusgebietes wurde unter einem Operationsmikroskop der Firma Zeiss vorgenommen. Das Operationsfeld ließ sich so bis zu 20facher Vergrößerung beobachten. Oft verdeckten sympathisches Ganglion und Nervus vagus das Glomusgebiet und wurden dann vorsichtig nach dorsal-medial verschoben.

Für die Versuche zur lokalen Flußmessung im Glomus caroticum wurde meistens die Arteria laryngealis superior oder seltener die Arteria lingualis mit einem Teflonschlauch mit einem Außendurchmesser von ca. 0,6 mm versehen. Durch diesen Katheter konnten wasserstoffgesättigte, physiologische Lösungen eingespritzt werden.

4. Meßtechnik

a) Platinmikroelektroden

Legt man an eine Platinmikroelektrode eine bestimmte Spannung an, so fließt fast kein Strom im Meßkreis. Die Polarisations-

spannung ist praktisch kompensiert durch die elektromotorische Kraft der galvanischen Kette, die die Platinelektrode mit ihrer Bezugselektrode (Kalomel-Elektrode) bildet. Vergrößert man die Polarisationsspannung kontinuierlich, so äußert sich jeder an der Elektrode verlaufende Oxidations- bzw. Reduktionsprozeß durch einen charakteristischen Anstieg der Stromstärke. In einer Stromspannungskurve ist das durch die sogenannte "polarographische Stufe" ausgedrückt.

Die Stromstärke ist der an der Elektrodenspitze pro Zeiteinheit reduzierten (Sauerstoff) bzw. oxidierten (Wasserstoff) Stoffmenge proportional. Begrenzt wird die Stromstärke durch die Nachlieferung der Stoffe zur Elektrode, die meistens durch Diffusion vonstatten geht (26). Aus der Höhe der polarographischen Stufe kann man z. B. die Konzentrationen von Sauerstoff bestimmen. Bei Sauerstoffelektroden (Kathode) mißt man im Bereich des polarographischen Plateaus, d. h. desjenigen Spannungsbereiches, bei dem bei geringer Änderung der angelegten Spannung keine Änderung der Stromstärke vor sich geht. Je nach Sauerstoffkonzentration erhält man nach "oben oder nach unten" verschobene Stufen, aus denen man die Eichkurve durch 3 - 4 verschiedene Eichgase gewinnt.

Der Prozeß, der sich an der Sauerstoffelektrode abspielt, ist die Reduktion des Sauerstoffs zu Hydroxylionen nach folgender Gleichung: $O_2 + 2\ H_2O + 4e^- = 4\ OH^-$ (42), eine intermediäre Bildung von H_2O_2 wird oft diskutiert. Die anodisch geschaltete Wasserstoffelektrode oxidiert dagegen Wasserstoff.

Die an der Elektrode oxidierte oder reduzierte Stoffmenge ist sehr gering. Dadurch wird die tatsächlich vorhandene Konzentration im Gewebe nicht stark beeinflußt. Der Fehler durch den

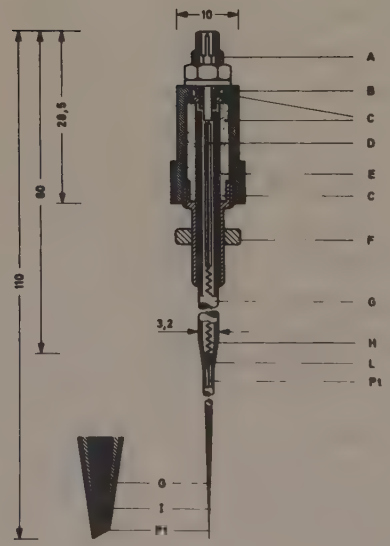
Eigenbedarf der Elektrode ist gering (42, 43).
Will man die zeitliche Änderung einer Stoffmenge erfassen, so tritt als systematischer Fehler die Einstellzeit der Elektrode auf (43). Sie ist als die Zeit definiert, die verstreicht, bis 90 % des Maximalwertes angezeigt sind. Einen wesentlichen Einfluß auf die Einstellzeit hat die Dicke der Membran der Elektrode. Das Quadrat der Einstellzeit und Dicke der Membranen sind einander proportional. Schnellen Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes muß die Elektrode schnell folgen können. Liegt die Einstellzeit von Sauerstoffelektroden im Bereich von mehreren Sekunden, so ist das mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, daß das Gewebe um die Elektrode durch diese abgedrückt worden ist und der Sauerstoff nur durch Diffusion zu der Elektrode gelangen kann. Es hat sich praktisch eine dicke Membran gebildet und die Einstellzeit sich dadurch sehr vergrößert. Wenn nun auf der anderen Seite die Membran fehlt oder zerstört ist, so findet man sehr kurze Einstellzeiten, die meistens unter 1/2 Sekunde liegen. Außerdem wird ein Sauerstoffsprung mit einem Überschwingen registriert. Eine quantitative Aussage über den tatsächlichen Sauerstoffpartialdruck ist nur schwer zu machen. Der Einfluß der Konvektion wird als Rühreffekt bezeichnet. Der Rühreffekt soll bei unverletzter Membran nicht mehr als 5 % betragen, um eine quantitative Aussage über den tatsächlich vorhandenen Sauerstoffpartialdruck machen zu können.
Die einzelnen technischen Daten der Stichelektroden sind in der nachfolgenden Tabelle übersichtlich zusammengefaßt.

Tabelle T_1: Technische Daten der Platinmikroelektroden

Charakteristik	Po_2-Elektrode Standardtyp	pH_2-Elektrode Standardtyp
Gesamtlänge	110 mm	110 mm
Einschmelzglas	GW	GW
Einschmelzlänge	15 - 20 mm	15 - 20 mm
Schleifwinkel	20 - 30°	20 - 30°
Gesamtdurchmesser der Spitze	0,5 - 0,7 /um	0,5 - 0,7 /um
Meßoberfläche Ø	0,2 - 0,5 /um	0,2 - 0,5 /um
Kathode	Pt spektralrein poliert	Hg/Hg_2Cl_2
Anode	Ag/AgCl Hg/Hg_2Cl_2	Pt physik. rein + Pd-Schwarz
Membran	Polystyrol	Polystyrol
Empfindlichkeit	ca. $2 \cdot 10^{-12}$ A/mm Hg	ca. $3 \cdot 10^{-12}$ A/mm Hg
Meßsignal in 0,1 m KCl bei 37 °C	150 Torr $Po_2 \triangleq$ 0,2 - 0,35 nA	ca. 20 % $H_2 \triangleq$ 0,3 - 0,5 nA
N_2-Wert	~ 0,01 nA	0 nA (O_2 = 0 nA)
Spannung	-650 bis -750 mV	+100 bis +300 mV
Drift	max. 5 %/h	max. 5 %/h
Einstellzeit (90 %)	0,5 - 1 Sek.	2 - 4 Sek.
Diffusionsfehler	~ 5 %	~ 5 %
Eigenverbrauch	ca. $0,3 \cdot 10^{-7}$ $\frac{/uMO_2}{min}$	ca. $0,9 \cdot 10^{-7}$ $\frac{/uMH_2}{min}$

a$_1$) Platinmikroelektroden zur Sauerstoffpartialdruckmessung.
Starre Elektroden

Zur Messung der Sauerstoffpartialdrucke im Glomusgewebe wurden sowohl silberbedampfte als auch unbedampfte Platinelektroden verwandt. Bei den unbedampften Elektroden wurde eine Kalomel-Bezugselektrode in die Nähe des Meßortes gesetzt. Das chlorierte Silber der bedampften Elektroden diente als Bezugselektrode. Beide Elektrodentypen wurden zum Ausmessen von sogenannten Sauerstoffdruckfeldern verwandt und kontinuierlich ins Gewebe mit einem Mikromanipulator eingestochen. Der Aufbau der Elektroden ist in der Abbildung M$_1$ wiedergegeben (14).
Alle Elektroden waren mit einer Polystyrolmembran versehen, damit der Po_2-Abfall innerhalb der Meßeinheit stattfindet.



A - F = Minikoaxialstecker
G = Glas
H = Metallfeder
L = Metallbolzen
I = Polystyrolmembran
Pt = Platindraht

Maßangaben in mm

Abbildung M$_1$

Elastisch aufgehängte Platinmikroelektroden

Dieser Elektrodentyp war elastisch an einem 200 µm Kupferdraht aufgehängt. Er diente gleichzeitig als Ableitung. Als Bezugselektrode wurde eine Kalomel-Elektrode benutzt. Diese Elektroden wurden zur Kontrolle des Sauerstoffpartialdruckes während variierender Blutdrucke eingesetzt. Sie blieben während der ganzen Messung an der gleichen Stelle und konnten den Bewegungen des Glomus ohne Gewebekompressionen folgen. Ihr Aufbau ist in der Abbildung M_2 wiedergegeben.

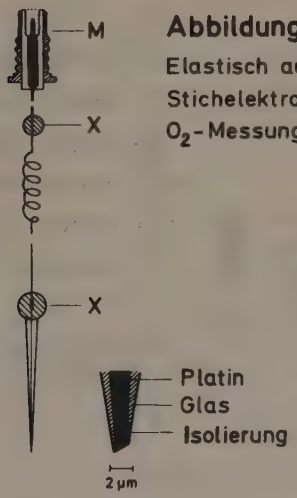


Abbildung M 2
Elastisch aufgehängte Stichelektrode zur O_2-Messung (P_GO_2)

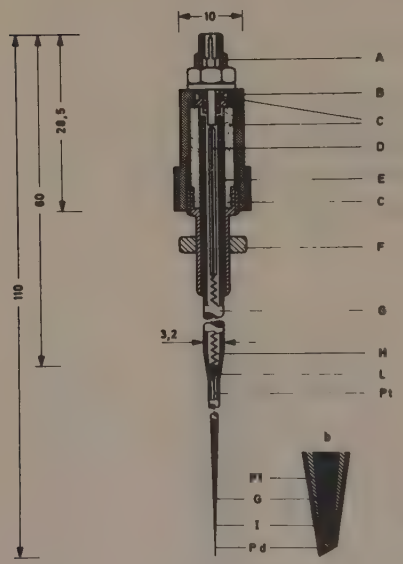
M = Minikoaxialstecker, X = Xanthopren

Abbildung M_2

a_2) Platinmikroelektroden zur Wasserstoffmessung.

Starre Elektroden

Im Unterschied zu den Sauerstoffelektroden, bei denen der Pt-Draht als Kathode geschaltet war, war er bei den Wasserstoffelektroden Anode und außerdem mit einem Palladium-Überzug versehen, der nach einem Kontaktverfahren aufgebracht wurde (14). Ihr Aufbau ist in der Abbildung M_3 wiedergegeben.



A - F = Minikoaxialstecker
G = Glas
H = Metallfeder
L = Metallbolzen
I = Polystyrolmembran
Pt = Platindraht
Pd = Palladium-Niederschlag

Maßangaben in mm

Abbildung M_3

Elastisch aufgehängte Elektroden

Zur Registrierung des lokalen Flusses bei variiertem Blutdruck (Methode nach Katsaros) wurden elastisch aufgehängte Wasser-

stoffelektroden angewandt. Eingesetzt wurde ein gebogener und ein gerader Elektrodentyp. Der gerade Elektrodentyp zeigte räumliche und mechanische Vorteile gegenüber dem gebogenen. Der Aufbau dieser Elektroden ist in der Abbildung M_4 wiedergegeben.

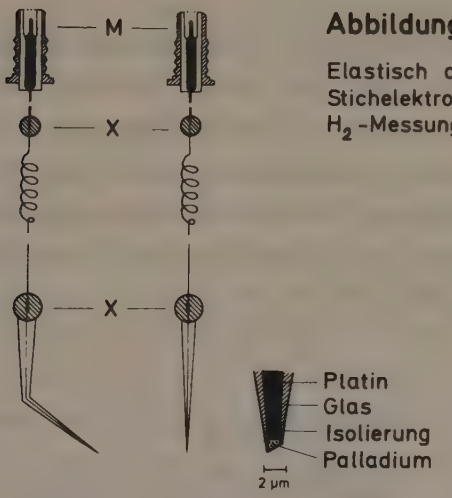


Abbildung M 4

Elastisch aufgehängte Stichelektroden zur H_2-Messung (Fluß)

M = Minikoaxialstecker, X = Xanthopren

Abbildung M_4

Die mit den Wasserstoffelektroden gemessenen Ströme lagen im Mittel nach einer Bolus-Injektion bei 1,0 nA.

a_3) Apparatur zur Bestimmung der Einstellzeit von Mikroelektroden

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wurde eine Meßanordnung entwickelt, mit der es möglich ist, das Einstellverhalten von Mikroelektroden zu bestimmen. Das Prinzip ist folgendes: Eine Elektrode wird mit einer gefärbten Lösung angeströmt, die mit Luft oder anderen Sauerstoffgemischen gesättigt ist. Eine Photodiode registriert die Farbänderung und markiert über ein Zeitsignal den Beginn der Po_2-Änderung. Der mit der Farbänderung vor sich gehende Sauerstoffsprung wird von der Pt-Elektrode verzögert beantwortet. Nach einiger Zeit strebt die Antwortkurve, die auf dem Schreiber registriert wird, einer Sättigung zu. Gemessen wird ausgehend von dem Signal der Diode der 90-%-Sättigungswert.

Abbildung M5:

Einstellzeit(T90) einer PO_2-Pt-Mikroelektrode =1,1 sec

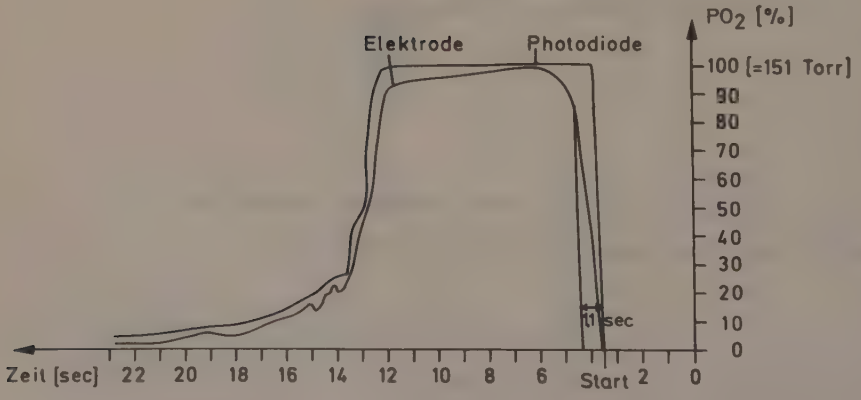


Abbildung M_5

Die so ermittelten Einstellzeiten für die in dieser Arbeit verwandten Sauerstoffelektroden lagen zwischen 0,4 - 1,3 Sekunden bei einem Sauerstoffsprung von ca. 150 Torr.
Die für Wasserstoffelektroden von Keller et al. ermittelte Einstellzeit betrug bei einem Sprung von Luft auf 100 % Wasserstoff 2 - 4 Sekunden (57).

b) Katheter-Elektrode zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffpartialdrucke

Zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes wurde eine mit zwei Membranen bezogene Katheter-Elektrode verwandt (Clark-Typ) (70, 90). Sie wurde in die rechte Arteria femoralis eingeschoben. In der Eichung zeigten Elektroden dieser Bauart, die einen Platinmeßdraht von ca. 15 µm Durchmesser haben, der von einer Silberbezugselektrode umgeben ist, Ströme für Luft (20 % O_2) von 1 - 3 nA und hatten einen sehr geringen Nullstrom. In einer stickstoffgesättigten Lösung zeigten sie Ströme um 0,05 - 0,007 nA. Der Aufbau dieser Elektroden ist in der Abbildung M_6 wiedergegeben.

Abbildung M_6

Katheter-Elektrode zur blutigen PO_2-Messung

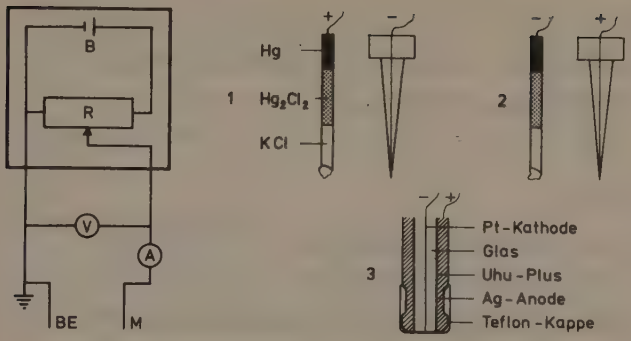
Abbildung M_6

c) Meßkreis für Sauerstoff und Wasserstoffmikroelektroden sowie für die Katheterelektrode

Die Abbildung stellt den Meßkreis für die polarographische Messung von Sauerstoff und Wasserstoff dar. Für die Polarisationsspannung wurde ein Batteriespannungsgerät mit verstellbarer Spannung zwischen 0 und 1,2 Volt verwandt. Die Meßströme wurden mit einem Nanoampèremeter der Firma Knick gemessen (14, 15).

Abbildung M 7

Polarographischer Meßkreis



1 = $P_G O_2$ - Stichelektrode, 2 = PH_2 - Stichelektrode, 3 = $P_A O_2$ - Katheter-elektrode, V = Voltmeter, A = Ampèremeter, B = Batterie, R = Widerstand, M = Meßelektrode, BE = Bezugselektrode

Abbildung M_7

d) Messen des venösen Effluats des Glomus caroticum

Zur Kontrolle der Wasserstoff-Clearance-Messungen (II 4. a_2) und der dadurch erhaltenen Flüsse wurden die Venen eröffnet, die zum Ganglion cervicale superior bzw. Ganglion nodosum führen (31). Ihr Effluat wurde mit vorher tarierten Saugkeilen aufgefangen und in minütlichen Abständen auf einer Torsionswaage ausgewogen. Nach Beendigung der Messungen wurden die Glomera herausgeschnitten und ihr Feuchtgewicht bestimmt. Die Flüsse pro Glomusgewicht und Minute waren mit denen mit der Wasserstoff-Clearance-Methode erhaltenen Flüsse gut vergleichbar.

e) Mikromanipulatoren

Als Mikromanipulatoren wurden zur Grobeinstellung der Elektroden auf das Glomusgebiet ein Mikromanipulator der Firma Leitz verwandt. Zur Feineinstellung und zum Einstechen der Elektroden wurde ein David-Kopf-Mikromanipulator verwandt, mit dem man in minimal 1-/um-Schritten in das Gewebe einstechen konnte. Er hatte einen hydraulischen Vortrieb.

f) Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde endständig überwiegend in der linken Arteria femoralis mit einem Statham-Element gemessen. Das Element wurde über eine dynamische Dehnungsmeßbrücke der Brandau-Meßautomatik, Typ DD 3, abgeglichen.
Zeitweilig machte es die Versuchsanordnung notwendig, den Blutdruck in der Arteria carotis communis seitenständig an einem in die Arterie eingebundenen T-Stück abzunehmen.
Der so abgenommene Druck ist mit dem gemessenen Gesamtdruck nicht identisch, aber in seiner Größenordnung vergleichbar.
Bei Blutdruckschwankungen wurden mit Hilfe des Prozeßrechners, Typ Honeywell 516, über 20 systolische und diastolische Druckwerte gemittelt. Die Übernahmefrequenz der Daten war 0,5 kHz.
Die Triggerung der Mittelung wurde durch die R-Zacke des Elektrokardiogramms eingeleitet. Das EKG wurde von der Thorax-Wand abgeleitet und über einen Oszillographen (Firma Solartron) registriert und auf den Rechner übertragen.

g) Pneumotachograph

Das Atemminutenvolumen und die Atemfrequenz wurden mit einem Pneumotachographen registriert (Firma Dr. Fenyves & Gut, Basel).

An diesen Pneumotachographen war ein elektrischer Integrator angeschlossen, der die Atemfrequenz über eine halbe Minute integrierte und als analoges Signal auf den Schreiber übertrug. Der Pneumotachograph funktioniert im Prinzip nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz, nach dem bei laminarer Strömung in einem engen, starren Rohr der Durchfluß dem Energieverlust pro Längeneinheit proportional ist. Dadurch entsteht eine Druckdifferenz, die dem Fluß proportional ist (44, 93).

h) Massenspektrometer

Zur kontinuierlichen Kontrolle des exspiratorischen Kohlendioxidgehalts der Atemluft wurde ein Massenspektrometer der Firma Varoatlas (Bremen) verwandt.

i) Blutgasanalyse, diskontinuierlich

Die Blutgasanalysen wurden mit Hilfe eines Gerätes der Firma Eschweiler ermittelt (71). Aus Blutproben wurden ermittelt:

1. der arterielle Sauerstoffpartialdruck,
2. der arterielle Kohlendioxiddruck,
3. das pH.

j) Hämatokritbestimmung

Die Hämatokritbestimmung wurde mit einem Gerät der Firma Yellow Springs Instrument, Ohio, Model Nr. 30, vorgenommen. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Leitfähigkeitsmessung.

k) Temperaturstabilisierung des Versuchstieres

Die Temperatur des Tieres wurde rektal mit einem Temperaturmeßgerät der Firma Coesfeld gemessen. Das Gerät trägt die Bezeichnung UMS-TA. Die Versuchstiere wurden über einen Thermostaten der Firma Haake auf ± 1 °C thermostabilisiert.

l) Einstellung verschiedener Blutdrucke

Die Anordnung (54) besteht aus einer Vorratsflasche für Blut und einer Überlaufflasche, die miteinander durch ein Röhrensystem verbunden sind. Die Vorratsflasche kann über einen Katheter an das Versuchstier angeschlossen werden. Blut eines Spendertieres wird mit Makrodex, Hämaccel oder physiologischer Kochsalzlösung auf das Volumen der Vorratsflasche verdünnt und in diese eingefüllt. An das System wird eine Preßluftflasche angeschlossen, mit der der Druck variiert werden kann. So entleert sich oder füllt sich das Kreislaufsystem des Versuchstieres je nach angelegtem Außendruck (54). Zur Druckkontrolle und Eichung wurde ein Sphygmomanometer angeschlossen. Der Blutdruck wurde mit einem Statham-Element gemessen.

5. Histologische Technik

Zur Kontrolle der Lage der Stichkanäle wurde nach Versuchsende die Glomusregion mit Teilen der Carotisbifurkation herausgeschnitten und sofort in Bouinsche Lösung überführt und immersionsfixiert. Nach Fixierung über Nacht wurde das Präparat entwässert und über Methylbenzoat in Paraplast eingebettet. In Serienschnitten von 7 µm Dicke wurde das Glomus caroticum zerlegt. Anschließend

wurden die Präparate mit Kernechtrot (Halmi (12)) oder trichrom nach Heidenhain-Azan (85) und Masson-Variation-Goldner (85) gefärbt.

6. Ausgußmodelle des Kaninchenglomus

Für die Darstellung von Gefäßen hat sich Technovit 8001, ein Polyesterharz sehr bewährt (56). Wegen seiner schnellen Aushärtung kann die Glomusgefäßstruktur durch dieses Mittel gut dargestellt werden. Das Harz wird als Reaktionsmischung in die Blutbahn in der Nähe des Carotiskörpers eingespritzt. Dazu wird entweder die Arteria carotis communis oder die Arteria laryngealis superior katheterisiert und die Arteria carotis externa und Arteria carotis interna abgebunden. Das Technovit fließt dann überwiegend über die venösen Gefäße ab. Die Reaktionsmischung polymerisiert mit Hilfe von Methyläthylketonperoxid. Die Polymerisation wird durch eine einprozentige Kobaltsalzlösung katalysiert. Nach der Gelierzeit des Harzes (ca. 20 Minuten) wird die gesamte Carotisbifurkation herausgeschnitten. Die vollständige Aushärtung vollzieht sich in physiologischer Kochsalzlösung innerhalb einer Stunde. Danach wird das Präparat in 40 %ige Kaliumhydroxydlösung überführt und das Gewebe korrodiert. Ist der Korrosionsprozeß abgeschlossen, so wird das Ausgußmodell gewaschen, getrocknet und anschließend für die Rasterelektronenmikroskopie mit Kohle und Platin oder Gold bedampft. Das so gewonnene Präparat wird nun bei verschiedenen Vergrößerungen im Rasterelektronenmikroskop betrachtet und fotografiert.

7. Auswertmethoden

a) Auswertung der Wasserstoff-Clearance-Kurven

a_1) Halblogarithmische Auftragungen

Die auf dem Schreiber analog aufgezeichneten H_2-Clearance-Kurven wurden unter der Voraussetzung ausgewertet, daß der Auswaschvorgang einen einfachen monoexponentiellen Verlauf hat. Das Maximum der Clearance-Kurve wurde gleich 100 % gesetzt, die Höhe des anschließenden Abfalls jede Sekunde ausgemessen und zum Maximum = 100 % in Beziehung gesetzt. Diese prozentualen Werte wurden dann auf halblogarithmischem Papier aufgetragen und ihr überwiegend linearer Abfall als Tangens α bestimmt. Der Fluß ließ sich dann aus folgender Beziehung errechnen (100):

$$F = \tan \alpha \cdot \frac{60}{t} \cdot 100 \cdot E \ (ml/100\ g \cdot min)$$

t = Zeit des H_2-Clearance-Vorgangs in Sekunden

E = 2,31 ... Umrechnungsfaktor für ln → log

tan α = Steigung der Geraden

a_2) Maschinelle Auswertung

Neben der Auswertung von Hand wurde auch ein maschinelles Auswertverfahren angewandt. Hierbei wurden die Flüsse aus den Wasserstoffauswaschfunktionen nach Zierler durch ein Computerprogramm nach der Formel

$$F = \frac{P_{max} - P_o}{\int_{t_o}^{t_{max}} P \cdot dt}$$

ermittelt. Die analoge Aufzeichnung wurde dabei digitalisiert und

die Berechnung erfolgte ausgehend vom Maximum der Clearance durch eine Integration. Die so aufgefundenen Werte waren etwa 10% höher als die durch halblogarithmisches Auftragen ermittelten (100).

b) Berechnung der Glomusvolumina

Aus den Serienschnitten aus der histologischen Technik von je 7 µm Dicke wurden die Stellen der maximalen Ausdehnung in alle drei Raumrichtungen aufgesucht. Die Glomusvolumina wurden als Ellipsoid aufgefaßt, wobei die größte Längsachse a, die Achse war, die senkrecht zur Schnittebene verlief (d. h. auf der Objektträgerebene senkrecht stand). Die Halbachse b war die Achse, die parallel zur Längsachse des Objektträgers verlief. Die Halbachse c stand senkrecht zur Längsachse des Objektträgers. Das Volumen wurde nach der allgemeinen Formel für ein Ellipsoid berechnet (27):

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c \ .$$

Die Formel ist allerdings nur eine Annäherung, wurde aber verwandt, um mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichbare Volumina zu bekommen (65).

c) Korrelationen der Änderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, des Gewebesauerstoffpartialdruckes und des Gewebesauerstoffpartialdruckes bei der Anblasreaktion mit Sauerstoff mit der Änderung des Atemminutenvolumens

Die Korrelation der Änderungen der Sauerstoffpartialdrucke im Blut und im Glomusgewebe mit der Änderung des Atemminutenvolumens wurde durch Annäherung eines Polynoms unterschiedlichen Polynomgrades vorgenommen. Die allgemeine Form des Polynoms

für alle Korrelationen lautet:

$$P(x) = A(o) + A(1)\,x + A(2)\,x^2 + A(3)\,x^3 + A(4)\,x^4 + A(5)\,x^5 + A(6)\,x^6 + A(7)\,x^7 + A(8)\,x^8.$$

$$P(x) = \sum_{i=o}^{Grd} A(i)\,x^i.$$

$$i = 1, 2 \ldots 8$$

Die Erstellung der Computerprogramme für die H_2-Clearance (II 7. a_2)) und für die Korrelationen (II 7. c)) wurden von der Rechnerabteilung des Max-Planck-Instituts für Systemphysiologie vorgenommen.

d) Die m · n-Tafel (χ-Quadrattest) zur Signifikanzprüfung

Die m · n-Tafel gestattet die Prüfung eines signifikanten Unterschiedes zweier Meßreihen. Für die vorliegende Arbeit wurde sie gewählt zur Prüfung, ob sich die Häufigkeitsverteilungen des Glomusgewebesauerstoffpartialsdruckes und des Flusses im Carotiskörper von Katze und Kaninchen signifikant unterscheiden. Ihr Prinzip wurde der Biometrie von L. Cavalli-Sforza, Seite 58 - 60 entnommen (30).

8. Geräteliste

Temperaturmeßgerät UMS-TA der Firma Coesfeld,

Atemgasanalyse mit dem Massenspektrographen der Firma Atlas, MAT Gasdetektor (Bremen),

Pneumotachograph der Firma Dr. Fenyves & Gut in Basel,

Dynamische Dehnungsmeßbrücke, Typ DD 3 von Brandau Meßtechnik,

Statham-Element für die Blutdruckmessung in einem Meßbereich von 10 V,

Nanoampèremeter der Firma Knick, Bereich 10^{-7} bis 10^{-11} A,

Batteriespannungsgeber mit veränderlicher Spannung zwischen 0 - 1 V (entwickelt im Max-Planck-Institut für Systemphysiologie),

Elektrokardiogramm über Solartron-Zweistrahloszillographen,

Hämatokritbestimmung mit Modell 30 Electronic Hematocrit der Firma Yellow Springs Instrument, Ohio,

Thermostaten der Firma Haake,

als Schreiber wurde ein Kompensationsschreiber der Firma Rikadenki mit 10 Kanälen verwandt, Bezeichnung Modell B-X 4,

zur Digitalisierung der analogen Daten bei der Wasserstoffauswaschfunktion wurde ein Datenaufnahmeplatz (gebaut im MPI für Systemphysiologie) mit einem Band der Firma Kennedy Incremental 1600 verwandt,

Blutdruckeichung und -messung mit Sphygmomanometer (Erkameter),

Blutdruckmittelung und Auswertung der Wasserstoffauswaschfunktion mit Prozeßrechner, Typ Honeywell 516,

Blutgasanalyse mit einem Gerät der Firma Eschweiler (Combi-Analysator),

Rasterelektronenmikroskop S 600 der Firma Cambridge Instruments, England,

Lichtmikroskop Laborlux der Firma Leitz, Wetzlar,
Zeichengerät zum Laborlux,

Photoausrüstung zum Rasterelektronenmikroskop (Polaroid-Kamera),

Torsionswaage für die Bestimmung des venösen Flusses (diskontinuierlich) Firma Hartmann & Braun AG, Frankfurt/M.

ERGEBNISSE

III PHYSIOLOGISCHER TEIL

1. a) Die Sauerstoffpartialdruckverteilung in der Glomus-caroticum-Region des Kaninchens

Nach der Feinpräparation des Glomus caroticum unter einem Operationsmikroskop (Firma Zeiss) wurden Nadelmikroelektroden aus Platin mit Hilfe eines Mikromanipulators grob auf das Glomus eingestellt. Die Feineinstellung und das Einstechen der Elektrode wurde mit einem zusätzlichen Mikromanipulator vorgenommen. Dieser Mikromanipulator hatte einen hydraulischen Vortrieb und erlaubte eine Ausmessung des durch die Platinmikroelektrode entstehenden Stichkanals. Auf diese Weise konnten die gemessenen Werte einer Stichtiefe im Glomusgewebe zugeordnet werden. Um Gewebsabdrückungen zu vermeiden, die eine verfälschende Senkung des Gewebesauerstoffpartialdrucks zur Folge gehabt hätten (42, 43) (siehe II 4. a)), wurde die Elektrode zunächst etwas tiefer in das Gewebe eingestochen und in der Regel um 20 µm zurückgezogen. Danach erfolgte die Registrierung der Vorgänge an der Elektrode. Ausgewertet wurden solche Werte, die über längere Zeit stabil blieben (ca. 1 - 2 Minuten).
Meistens wurden Messungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks in räumlichen Abständen von ungefähr 10 µm und in zeitlichen Abständen von 2 - 5 Minuten vorgenommen. Neben dem Gewebesauerstoffpartialdruck wurden an dem spontan atmenden Tier die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen, der Blutdruck sowie der exspiratorische Kohlendioxidgehalt bestimmt (siehe II 4. f - k).

Die Messungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks wurden an 12 Kaninchen unterschiedlicher Subspezies durchgeführt (siehe II.1.). Insgesamt wurden 13 Glomera unterschiedlich oft punktiert, d. h. an einem Glomus wurden Gewebesauerstoffpartialdrucke entlang unterschiedlicher Stichkanäle gemessen. Es wurden an diesen Glomera carotica insgesamt 24 Stichkanäle durchfahren, die aber nicht alle ausgewertet werden konnten, weil manchmal die Stichelektroden im Versuch abbrachen und eine Nacheichung nicht möglich war, oder später histologisch der Stichkanal nicht nachgewiesen werden konnte. Daher konnten nur insgesamt 16 Stichkanäle ausgewertet werden. Diese 16 Stichkanäle beinhalten 331 Einzelmessungen im spezifischen Glomusgewebe und 461 Einzelmessungen in der gesamten Glomusregion. Die in der gesamten Glomusregion gefundenen 461 einzelnen Sauerstoffpartialdruckwerte dienen der Orientierung, welche Gewebesauerstoffpartialdrucke am häufigsten vorkommen. Das soll gleichzeitig als Hinweis dafür dienen, welche Sauerstoffpartialdrucke man im spezifischen Glomusgewebe zu erwarten hat, denn diese sind der Hauptanteil, d. h. 72 % aller gemessenen Werte. In der ersten Abbildung sind alle in der Glomusregion gefundenen Sauerstoffpartialdrucke zusammengestellt, auch die Werte, die im Binde- und Fettgewebe vorkommen, das dem Glomus vorgelagert ist. Um im spezifischen Glomusgewebe Messungen vornehmen zu können, ist es unvermeidbar, erst durch Fett- und Bindegewebe zu stechen. Zur Glomusregion gehört das Bindegewebe, das das Glomus umgibt, sowie das Fettgewebe im Glomusgebiet. Die Oberfläche der Glomusregion beträgt in grober Annäherung 1,5 mm · 1,5 mm = 2,25 mm^2.

Abbildung 1

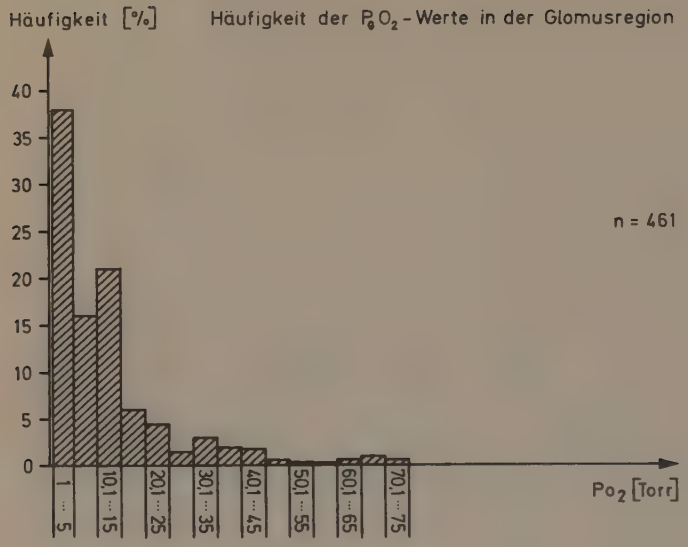


Abbildung 1

Häufigkeitsverteilung aller in der Glomusregion gefundenen Sauerstoffpartialdrucke in 13 Glomera carotica des Kaninchens (n = 461)

Aus der Abbildung läßt sich entnehmen, daß hohe Sauerstoffpartialdrucke nur gering vertreten sind. Ein deutliches Maximum ist dagegen bei den niedrigen Sauerstoffpartialdrucken zu finden. Dies überrascht insbesondere wegen der Lage des Glomus caroticum an der arteriellen Seite des Blutkreislaufes.

1. b) Die Unterscheidung der Gewebesauerstoffpartialdrucke des spezifischen Glomusgewebes von denen des umgebenden Gewebes

Die sauerstoffundurchlässige Zone

Im vorigen Kapitel wurde schon vorweggenommen, daß die Sauerstoffpartialdrucke des spezifischen Glomusgewebes ungefähr 72 % der gesamten in der Glomusregion gefundenen Sauerstoffpartialdrucke ausmachen.

Die Unterscheidung, welcher Wert nun zum Glomusgewebe gehört und welcher dem umgebenden Binde- und Fettgewebe zugeordnet werden kann, ließ sich aufgrund von Befunden machen, die von Acker et al. bei der Katze erhoben wurden und die schon im Kapitel I 1. angedeutet wurden (8). Bei der Katze konnte um das Glomus caroticum eine Zone gefunden werden, in der beim Anblasen des Gewebes mit reinem Sauerstoff, der angewärmt und feucht war, die im Gewebe steckende Stichelektrode keine Reaktion mehr zeigte. Zu erwarten wäre gewesen, daß der Strom ansteigt, d. h. daß Sauerstoff in das Gewebe diffundiert und so zur Elektrode gelangt. Diese Zone ist durch einen recht scharfen Übergang von höheren zu niedrigeren Sauerstoffpartialducken im Glomus während der Anblasreaktion charakterisiert. Der Übergang kann innerhalb von ca. 20 µm vor sich gehen. Selbst lange Beblasungszeiten mit reinem Sauerstoff bewirken dann keine Erhöhung des Gewebssauerstoffpartialdrucks mehr. Bei vergleichbaren Stichtiefen im Bindegewebe ist dieses Phänomen nicht zu finden, und der Sauerstoffpartialdruck steigt an.

In einigen Vorversuchen wurde die Anblasreaktion auf reinen Sauerstoff am Kaninchenglomus getestet. Es konnten ähnliche Ergebnisse wie bei der Katze gefunden werden.

Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks hatten gleichsinnige Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus zur Folge, wohingegen Sauerstoffapplikation von außen durch Anblasen keine positive Reaktion auslöste. Obige Ergebnisse führten zu einer Systematisierung des Tests, der dann im Mittel 15mal pro Versuch angewandt wurde. Dieser Test diente zur groben Orientierung darüber, ob sich die Elektrode im spezifischen Glomusgewebe des Kaninchens befand oder nicht. Bei schrittweiser Kontrolle fand man oft, daß nach einem Tieferstechen der Elektrode um ca. 10 - 20 µm keine Antwort auf Anblasen mit Sauerstoff zu finden war oder der Gewebesauerstoffpartialdruck sogar sank. Es begann hier offensichtlich ein anderer Reaktionstyp. Die Tiefe, in der diese Reaktion der Elektrode gefunden wurde, war von Glomus zu Glomus unterschiedlich und darüber hinaus von der Stichrichtung der Elektrode abhängig. Die sauerstoffundurchlässige Zone ist durch das Ausbleiben einer positiven Reaktion an der Elektrode charakterisiert. Es ist außer dem obenbeschriebenen Phänomen nichts über die physiologische oder histologische Natur dieser sauerstoffundurchlässigen Zone bekannt. Das Phänomen der Sauerstoffundurchlässigkeit verschwindet in dieser Zone ungefähr eine halbe Stunde nach dem Tod des Tieres, und es gelangte nun Sauerstoff von außen zur Elektrode. Eine endgültige Entscheidung darüber, ob nun im spezifischen Glomusgewebe gemessen wurde, läßt sich nur mit histologischen Mitteln durchführen. Kurz nach dem Tode des Tieres oder noch während der Narkose wird das Glomus mit Teilen der Carotisbifurkation entnommen und dann histologisch aufgearbeitet (siehe II 5.).
Die Korrelation von ausgemessenen Stichkanälen mit den histologischen Schnitten ist das eindeutigste Kriterium, ob die

Messungen im spezifischen Glomusgewebe stattfanden oder im umgebenden Binde- und Fettgewebe. Die Defektstellen, die durch die Elektrode verursacht wurden, mußten durch eine Serie von Schnitten verfolgbar sein. Nur aufeinanderfolgende Defektstellen wurden als Stichkanäle gewertet. Diese wurden dann mit der jeweiligen Gewebesauerstoffpartialdruckmessung korreliert. Die daraus gewonnene Aussage über den örtlichen Verlauf der Messung ergab, daß häufig das erste Ausbleiben der Reaktion des Glomus auf Anblasen mit Sauerstoff in einer Region stattfindet, die man als peripheren Glomusgewebsbezirk bezeichnen kann (siehe I 1.). Daß dieses Auftreten des spezifischen Glomusgewebes von der Dicke der jeweiligen umgebenden bindegewebigen und fettgewebigen Schicht abhängt, ist naheliegend. Darüber hinaus findet man auch noch zusätzliche Schwankungen von Kaninchenrasse zu Kaninchenrasse. Die vom ersten Gewebskontakt an bis zum ersten Auftreten der sogenannten sauerstoffundurchlässigen Zone ausgemessenen Stichtiefen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1:

Das erste Auftreten der O_2-undurchlässigen Zone im Kaninchenglomus

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6	7	7	8	9	10	10	10	11	12
Glomus Nr.	/	101	/	105	106	107	109	109	110	114	115	115	115	116	126
Stichtiefe [µm]	80	560	430	300	40	80	190	40	220	140	20	130	20	260	60
Gewebe-pO_2 bei Luft	11	10	12	20	14	3	20	6	11	3	8	13	8	36	16
und beim Anblasen mit O_2 [Torr]	9	7	10	×	8	3	20	5	11	3	4	11	4	36	9

× keine Anblasreaktion

Tabelle 1

Das erste Auftreten der sauerstoffundurchlässigen Zone in verschiedenen Kaninchenglomera sowie die dabei vorkommenden Gewebesauerstoffpartialdrucke (Po_2-Werte unter 1 Torr konnten nicht gemessen werden).

Ein Phänomen, das man bis jetzt noch nicht erklären kann, trat in 8 von 12 Fällen auf. Nach dem ersten Ausbleiben einer positiven Reaktion der Elektrode auf Anblasen mit Sauerstoff konnte nach geringfügigem Tieferstechen eine negative Sauerstoffreaktion der Elektrode gefunden werden. Sauerstoff bewirkte nicht nur keine Reaktion, d. h. einen Anstieg des Gewebesauerstoffpartialdrucks, sondern hatte eine Verminderung des Gewebesauer-

stoffpartialdrucks zur Folge. Dieser Reaktionstyp ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Gewonnen wurde die Registrierung aus dem in der Tabelle 1 aufgeführten Versuch Nr. 10, und zwar in einer Stichtiefe von 170 µm. Sie unterscheidet sich aber von den anderen Versuchen nicht prinzipiell, sondern nur quantitativ (siehe Tabelle 1). Nach Beendigung der Anblasreaktion kehrt der ursprüngliche bei Luft gemessene Gewebesauerstoffpartialdruck schnell wieder zurück.

Abbildung 2: Reaktion auf Anblasen mit O_2

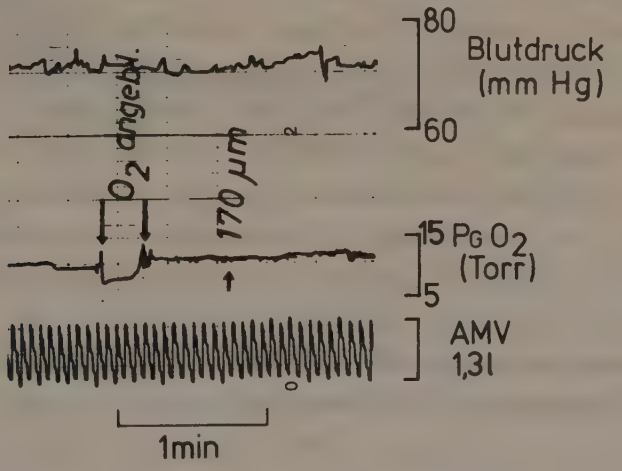


Abbildung 2

Die Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks während eines Anblasvorgangs mit Sauerstoff (Laufrichtung von rechts nach links)

Die grobe Unterscheidung des Binde- und Fettgewebes vom Glomusgewebe durch die Anblasreaktion und die etwas differenziertere Aussage durch die Histologie führte zu einer Abtrennung der

Gewebesauerstoffpartialdrucke des spezifischen Glomusgewebes von den in der Glomusregion gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrucken. Aufgrund der Häufigkeitsverteilung in Abbildung 1 lag die Vermutung nahe, daß niedrige Sauerstoffpartialdrucke für das Glomus caroticum charakteristisch sind. Nachdem nun die Sauerstoffpartialdrucke, die im Binde- und Fettgewebe gefunden wurden, von der Gesamtzahl der Werte abgezogen wurden, blieben die Sauerstoffpartialdrucke übrig, die innerhalb des Glomus caroticum lagen. Die Glomussauerstoffpartialdruckwerte bestätigen diese Vermutung und zeigen, daß niedrige Sauerstoffpartialdrucke vorherrschen, deren Mittelwert ca. 7 mm Hg ist. Die in der Abbildung 3 dargestellte Häufigkeitsverteilung (n = 331) zeigt, daß das Maximum der Gewebesauerstoffpartialdrucke im Kaninchenglomus bei ungefähr 5 mm Hg liegt und die meisten gemessenen Werte unter 25 mm Hg liegen. Die von Acker et al. bei der Katze gefundenen Sauerstoffpartialdruckhäufigkeitsverteilungen (n = 351) sind zum Vergleich im Histogramm in Abbildung 3 dargestellt (1). Auch bei der Katze liegt das Maximum zwischen 5 - 10 Torr. Der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck ist dagegen wegen des Vorkommens mehr arterieller Werte höher als beim Kaninchen und beträgt 25 Torr.

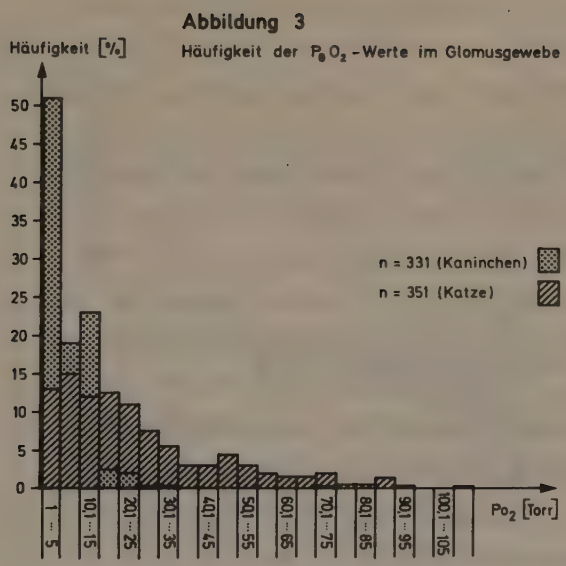


Abbildung 3

P_GO_2-Häufigkeitsverteilung bei Katze und Kaninchen

Ein Vergleich der beiden Häufigkeitsverteilungen zeigt, daß beim Kaninchen die größte Häufigkeit in sehr niedrigen Sauerstoffpartialdruckbereichen auftritt, in denen bei der Katze noch kein Maximum liegt. Bei der Katze treten darüber hinaus häufiger mehr arterielle Sauerstoffpartialdrucke auf.

Die Prüfung, ob die beiden Häufigkeitsverteilungen sich signifikant unterscheiden, wurde mit Hilfe der sogenannten m · n-Tafel durchgeführt (siehe II 7. d)). Diese Tafel stellt eine Variante des χ-Quadrattests dar (28).

Bei 21 Freiheitsgraden in den beiden verglichenen Häufigkeitsverteilungen ist die χ^2-Signifikanzschwelle bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit 32,67. Die statistische Berechnung ergab aber ein χ^2 von 309,69, d. h. die beiden verglichenen Häufigkeitsverteilungen unterscheiden sich daher hochsignifikant. Ob sich in diesen beiden Sauerstoffpartialdruckverteilungen die unterschiedliche Hypoxieempfindlichkeit der beiden Tierspezies widerspiegeln, läßt sich nicht sagen. Bei der Katze liegt möglicherweise ein Vorzug der Einstichrichtung vor, so daß daraus die höheren Sauerstoffpartialdrucke resultieren.

1. c) Die Gewebesauerstoffpartialdruckfelder im Kaninchenglomus bei zunehmender Stichtiefe und bei Luftatmung

Die in Abbildung 3 im vorangegangenen Kapitel dargestellte Häufigkeitsverteilung der Gewebesauerstoffpartialdrucke im Kaninchenglomus setzt sich aus Werten zusammen, die auch in unterschiedlicher Tiefe und an verschiedenen Stellen im Glomus caroticum gefunden wurden.

Faßt man alle Einstichrichtungen der 16 Stichkanäle auf ein schematisches Glomus zusammen, so sieht man, daß nahezu an allen Stellen dieses schematischen, halbkugelförmigen Glomus gemessen wurde. Die Unterseite des Glomus konnte nicht erfaßt werden, weil in den meisten Fällen die Arteria carotis interna den Zugang zur Unterseite des Glomus versperrte. In der Abbildung 4 sind alle Stichrichtungen schematisch dargestellt.

Abbildung 4:

Schematische Darstellung der Einstichrichtungen der Elektrode bei den $P_G O_2$-Messungen (16 Stichkanäle)

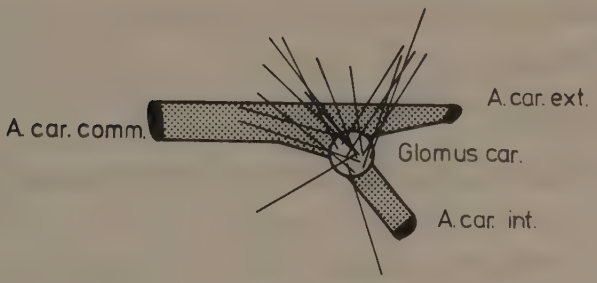


Abbildung 4

16 Einstichrichtungen aus 12 Versuchen auf ein schematisches Glomus zusammengefaßt

Die dargestellten Stichrichtungen führten zu Sauerstoffpartialdruckfeldern entlang den Stichkanälen. Diese Sauerstoffpartialdruckfelder sind in der Abbildung 5 dargestellt.

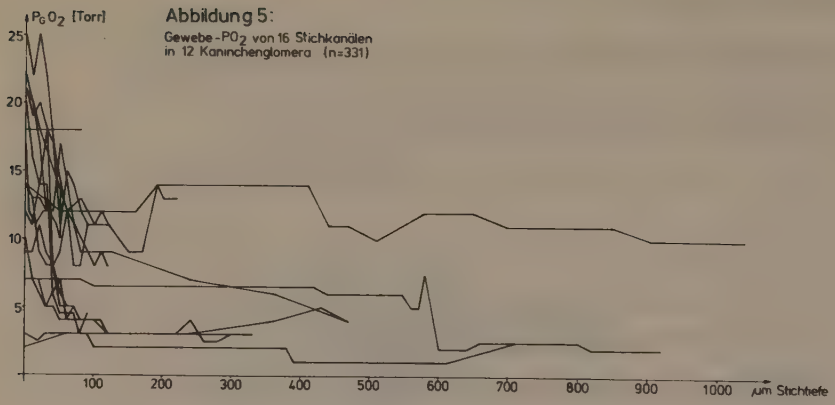


Abbildung 5

16 Gewebesauerstoffpartialdruckfelder in 12 Kaninchenglomera im spezifischen Glomusgewebe, ausgehend von der O_2-undurchlässigen Zone

Da die Stiche in der Regel auf eine zentralere Gewebesregion des Glomus hin ausgeführt wurden, ist eine Abnahme des Gewebesauerstoffpartialdrucks mit der Stichtiefe beinahe allen Feldern gemeinsam. Dem Diagramm ist zu entnehmen, daß die höheren Sauerstoffpartialdrucke um 25 Torr am häufigsten zu Beginn des Glomusgewebes gefunden werden können. Die niedrigsten Gewebesauerstoffpartialdrucke findet man in der Regel gegen Ende des Stichkanals, d. h. mehr zentral im Glomus.

1. d) Die Beeinflussung des niedrigen Gewebesauerstoffpartialdruckes im Kaninchenglomus durch Änderung der Atemgase und des Blutdrucks

Der normale physiologische Sauerstoffpartialdruckbereich im Glomusgewebe umfaßt niedrige Werte. Wenn die Größe des Sauerstoffpartialdruckbereichs einen festen physiologischen Zustand darstellt, der im Zusammenhang mit der Funktion des Glomus caroticum steht, so sollte der niedrige Sauerstoffpartialdruck nach den verschiedensten Auslenkungen aus seinem Normalbereich wieder auf sein anfangs eingestelltes Gewebesauerstoffpartialdruckniveau zurückkehren.

Mehrere Größen haben eine Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus zur Folge. Die wichtigste ist die Atemgaszusammensetzung. Diese wiederum beeinflußt den arteriellen Sauerstoffpartialdruck, der dann seinerseits die Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks nach sich zieht. Weiterhin seien der Blutdruck und das Medium genannt, das das Glomus durchströmt. Dieses Medium ist nach neueren Befunden mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit nur Plasma. Untersucht wurden Änderungen der Atemgase, des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, des Blutdrucks und des durchströmenden Mediums (6, 9, 10).

Zuerst wurde die Reaktion auf Änderung der Atemgase untersucht. Durch ihre Änderung konnte man neben der Gewebesauerstoffpartialdruckänderung im Glomus auch in Erfahrung bringen, ob die Stichelektroden im Glomusgewebe in ihrer Funktion beeinträchtigt sind oder nicht.

Der Erfolg der Atemgasänderung wurde mit einer Katheterelektrode im arteriellen Blut registriert (siehe II 4. b)).

Die methodischen Voraussetzungen für die Gewebesauerstoffpartialdruckmessung mit der Stichelektrode seien im Anschluß kurz geschildert. Die Katheterelektrode folgte rasch den Änderungen der Atemgase und hatte eine Einstellzeit (T 90) von ca. 2 Sekunden. Die Stichelektrode hat normalerweise eine Einstellzeit von 0,5 - 1,5 Sekunden im Eichgefäß (siehe II 4. a_3)). Diese kurze Einstellzeit war als Gütekriterium für die Elektrode wichtig. Im Gewebe kann die Einstellzeit aber merklich verlängert sein, wenn das Gewebe zusammengedrückt wird durch den Einstechvorgang und der Sauerstoff nur erschwert an die Elektrodenspitze gelangen kann. Eine Gewebskompression würde außerdem zu einer Gefäßabdrückung und einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff führen und so einen niedrigeren Gewebesauerstoffpartialdruck vortäuschen. Reagiert nun aber die Elektrode im Gewebe genauso schnell wie die Katheterelektrode oder schneller, so liegt sicher keine Gewebsabdrückung vor, und der gemessene niedrige Gewebesauerstoffpartialdruck ist richtig. Zur Auswertung wurden nur diejenigen Gewebesauerstoffpartialdruckänderungen herangezogen, bei denen eine Atemgasänderung innerhalb weniger Sekunden beantwortet wurde. Es wurden jeweils der über ca. 2 Minuten konstante Maximalausschlag der Reaktion ausgewertet, die durch Erhöhung des Sauerstoffangebots hervorgerufen wurde. Wurde Stickstoff der Atemluft beigemischt, so wurden die Gewebesauerstoffpartialdruckminima ausgewertet.

In der Abbildung 6 sind die Gewebesauerstoffpartialdruckwerte zu einer Häufigkeitsverteilung zusammengestellt, die durch Erhöhung des Sauerstoffangebots in der Atemluft zustande kamen.

Sie werden mit den unter Luftatmung erhaltenen Sauerstoffpartialdrucken verglichen.

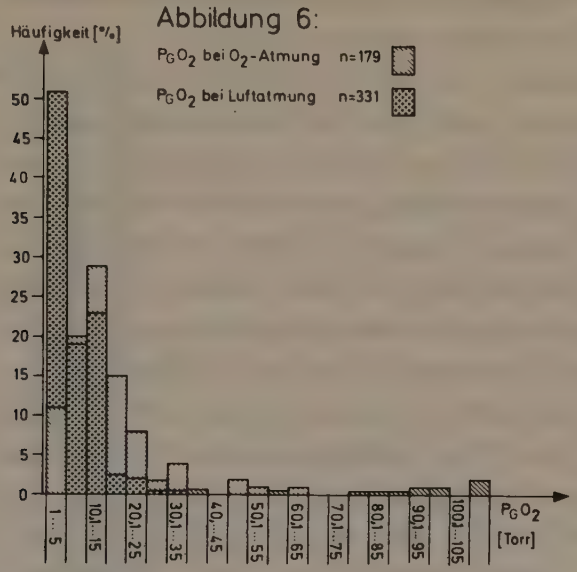


Abbildung 6

Vergleich der P_GO_2-Werte bei Luftatmung mit denen bei Sauerstoffatmung im spezifischen Glomusgewebe innerhalb der O_2-undurchlässigen Zone

Es ist deutlich zu sehen, daß der Gewebesauerstoffpartialdruck bei vermehrtem Sauerstoffangebot nach rechts zu höheren Gewebesauerstoffpartialdrucken verschoben ist. Daraus läßt sich folgern, daß der Sauerstoffpartialdruck im Glomusgewebe beeinflußbar ist durch Änderung des Sauerstoffangebotes von der arteriellen Seite. Jetzt findet man auch Stellen, an denen Sauerstoffpartialdruckwerte um 100 Torr vorkommen, wohingegen bei Luftatmung der Sauerstoffpartialdruck ca. 30 Torr nicht übersteigt.

Die in der Abbildung 6 dargestellten Sauerstoffpartialdrucke bei vermehrtem Sauerstoffangebot setzen sich zusammen aus den jeweils höchsten Gewebesauerstoffpartialdrucken, die an einer bestimmten Stelle erreicht werden konnten.
Die Stickstoffatmung konnte nicht so häufig wie die Sauerstoffatmung durchgeführt werden, weil die Gefahr bestand, daß durch unkontrollierte Atemreflexe des Tieres unter Stickstoff sich der Meßort der Stichelektroden veränderte oder die Stichelektroden gar abbrachen. Die in der Abbildung 7 dargestellte Häufigkeitsverteilung setzt sich daher nur aus 66 Einzelwerten zusammen. Die prinzipielle Gewebesauerstoffpartialdruckverteilung in der Stickstoffatmung ist jedoch zu erkennen.
Die bei Luftatmung noch häufig vorkommenden Gewebesauerstoffpartialdrucke über 15 Torr verschwinden unter Stickstoffatmung völlig. Die Werte der Häufigkeitsverteilung verschieben sich nach links und liegen bei Sauerstoffpartialdrucken zwischen 5 und 10 Torr. In diesem Bereich liegt auch der Mittelwert der Sauerstoffpartialdruckwerte, die bei Luftatmung gefunden werden (siehe Abbildung 6). Da bei dieser kurzzeitigen Stickstoffbeatmung kein steady state zu erreichen war, konnten die Sauerstoffpartialdrucke im Gewebe des Glomus caroticum nicht noch weiter nach links zu niedrigeren Werten verschoben werden.

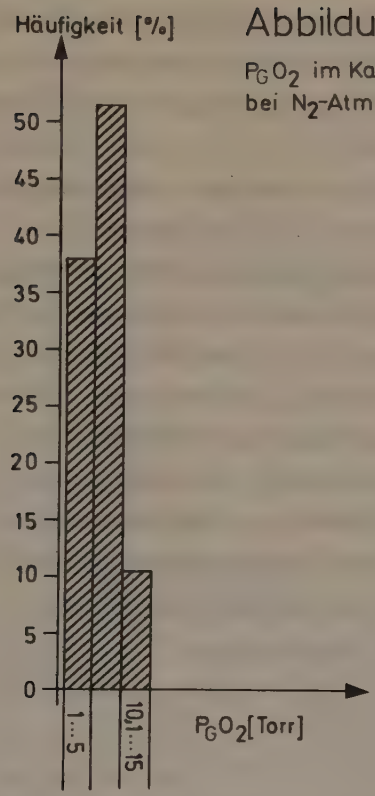


Abbildung 7

Häufigkeitsverteilung des Gewebesauerstoffpartialdrucks bei Stickstoffatmung im spezifischen Glomusgewebe innerhalb der O_2-undurchlässigen Zone

Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung des Gewebesauerstoffpartialdruckes eines Gewebes liegt darin, die Sauerstofftransportkapazität des Perfusionsmediums zu erhöhen. Das kann erreicht werden, z. B. durch Erhöhung der Erythrocytenzahl. Beim

Glomus caroticum gelangen aber nur dann vermehrt Erythrocyten in das Glomus, wenn durch eine Gefäßweiterstellung der "Plasma-Skimming"-Effekt aufgehoben wird (siehe I 1.). Mit dem Alkaloid Papaverin hat man eine Möglichkeit, die glatte Gefäßmuskulatur zum Erschlaffen zu bringen (82).

Auf das Glomus caroticum wurden 0,05 ml einer 4 %igen Papaverin-Lösung aufgetropft. Fast augenblicklich nach dem Auftropfen konnte mit der Stichelektrode eine Reaktion gemessen werden. Der Gewebesauerstoffpartialdruck stieg bei Luftatmung in allen Fällen über das vorher gemessene P_GO_2-Niveau und erreichte in ca. 30 % der Fälle Werte um 60 Torr und sank dann allmählich auf erhöhte Gewebesauerstoffpartialdrucke von im Mittel 30 mm Hg ab innerhalb von ca. 3 Minuten. Wurde das Tier, dessen Glomus mit Papaverin behandelt war, mit Sauerstoff oder Stickstoff beatmet, so konnte eine wesentlich stärkere Änderung des Gewebesauerstoffpartialdruckes des ⟶

Glomus gefunden werden als unter normalen Bedingungen ohne Papaverin. Unter Normalbedingungen ohne Papaverin steigt der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck um 12 Torr, wenn der arterielle Sauerstoffpartialdruck um 200 - 400 Torr ansteigt. Unter Papaverin dagegen ist der Anstieg des Gewebesauerstoffpartialdrucks viermal höher. Eine Blutdruckreaktion konnte bei dieser Applikationsart des Papaverin nicht beobachtet werden. Wie im einzelnen die Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes nach Papaverin-Applikation aussehen, ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Nachdem in diesem Beispiel der lokale Gewebesauerstoffpartialdruck auf etwa 20 Torr abgesunken war, wurden Änderungen der Atemgaszusammensetzung vorgenommen. Der mit einer Katheterelektrode gemessene arterielle Sauerstoffpartialdruck steigt bei der ersten Sauerstoffreaktion um 210 Torr an. Der Gewebesauerstoffpartialdruck folgt ihm mit einer Steigerung von 70 Torr nach. In der darauffolgenden Stickstoffreaktion nimmt der arterielle Sauerstoffpartialdruck um 280 auf 13 Torr ab. Der Gewebesauerstoffpartialdruck sinkt nur auf 10 Torr. Sowohl in der zweiten als auch in dritten Sauerstoff- und Stickstoffreaktion findet man ein ähnliches Phänomen:
Zweite Reaktion: Gewebesauerstoffpartialdruck 86 Torr bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 190 Torr. Unter Stickstoffatmung sinkt der arterielle Sauerstoffpartialdruck auf 18 Torr und der Gewebesauerstoffpartialdruck auf 10 Torr. Die dritte Reaktion findet 20 µm tiefer im Glomusgewebe statt als Reaktion 1 und 2. Hier führt die Sauerstoffatmung zu einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 230 Torr und einem Gewebesauerstoffpartialdruck von 77 Torr. Stickstoffatmung

hatte einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 9 Torr und einen Gewebesauerstoffpartialdruck von 5 Torr zur Folge.

Abbildung 8: Reaktionen des $P_G O_2$ und $P_A O_2$ auf O_2 und N_2 nach Papaverinapplikation

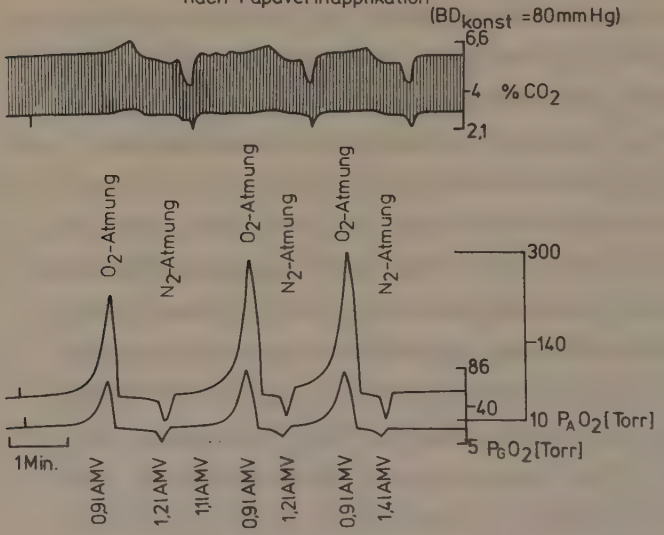


Abbildung 8

Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und des Gewebesauerstoffpartialdrucks bei Sauerstoff- und Stickstoffatmung nach Papaverin-Applikation (Laufrichtung von rechts nach links)

Als nächstes wurde geprüft, wie der Blutdruck den Gewebesauerstoffpartialdruck im Kaninchenglomus beeinflußt.
Unter der Voraussetzung der Fluß/Blutdruck-Beziehungen wurde nun geprüft, ob der Gewebesauerstoffpartialdruck im Kaninchenglomus bei sich ändernden Blutdrucken schwankt. Erstaunlich

war, daß selbst ein Blutdruckabfall von ca. 60 mm Hg keine Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks nach sich zog. Die in Abbildung 9 dargestellte Blutdruckunabhängigkeit des Gewebesauerstoffpartialdruckes im Kaninchenglomus ist wie folgt zu lesen: Auf der Ordinate ist der Gewebesauerstoffpartialdruck aufgetragen, der bei einer Blutdruckänderung unverändert blieb (P_GO_2 const.). Auf der Abszisse ist die Stichtiefe angegeben, bei der der Gewebesauerstoffpartialdruck gefunden werden konnte. Die Zahlen an der Punkteschar bedeuten die Senkungen des Blutdruckes in mm Hg, die bei dem jeweils konstanten Gewebesauerstoffpartialdruck und der dazugehörigen Stichtiefe auftraten.

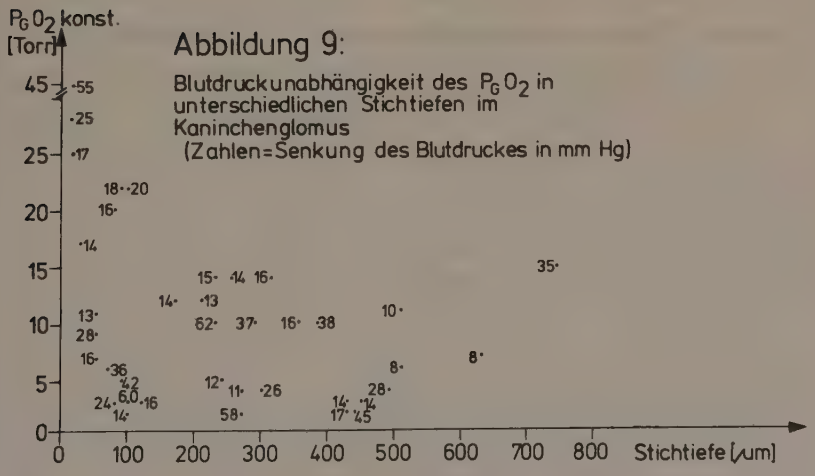


Abbildung 9

Blutdruckunabhängigkeit des Gewebesauerstoffpartialdruckes

Wie die Darstellung der Abbildung 9 zeigt, ist der im Glomus caroticum bis in eine Stichtiefe von 745 µm vorherrschende Gewebesauerstoffpartialdruck vom Blutdruck unabhängig. Tiefere Werte konnten in diesem Zusammenhang nicht gemessen werden. Darüber hinaus spiegelt diese Abbildung eine ähnliche Gewebesauerstoffpartialdruckverteilung wider, die der Verteilung in Abbildung 5 (Kapitel III 1. c)) entspricht. Es konnte gefunden werden, daß Änderungen der Atemgaszusammensetzung parallel zur Sauerstoffkonzentration der Atemluft gehende Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und des Gewebesauerstoffpartialdrucks zur Folge hatten.

2. Die Beziehung zwischen der Änderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, der Änderung des Gewebesauerstoffpartialdruckes im Glomus caroticum und der Änderung der Atmung

Im Anschluß an die im vorangegangenen Kapitel untersuchten Beeinflussungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes im Glomus caroticum stellte sich die Frage, welche Effekte die Gewebesauerstoffpartialdruckänderungen beim Tier auslösen. Afferente Impulse aus dem Glomus caroticum laufen über den Sinusnerven und können hier durch Einzelmessungen erfaßt werden. Acker et al. (1, 3, 7) haben versucht, eine Beziehung zwischen der Chemorezeptoraktivität des Sinusnerven und dem Gewebesauerstoffpartialdruck im Glomus caroticum herzustellen. Dies gelang allerdings nur für einen physiologischen Reaktionsbereich. Diese Beziehung ist in der Abbildung 10 a dargestellt. Die Sinusnervenaktivität ihrerseits beeinflußt wiederum die Atmung, was von Kiwull et al. und Ott et al. am Kaninchen nachgewiesen werden konnte (58, 75, 76, 97).

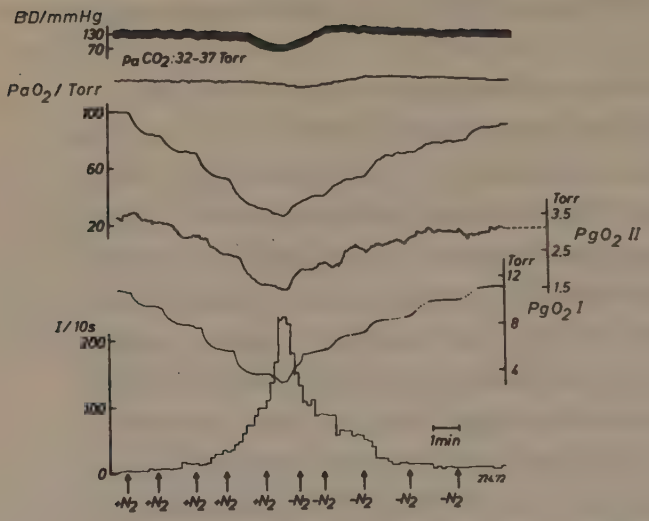


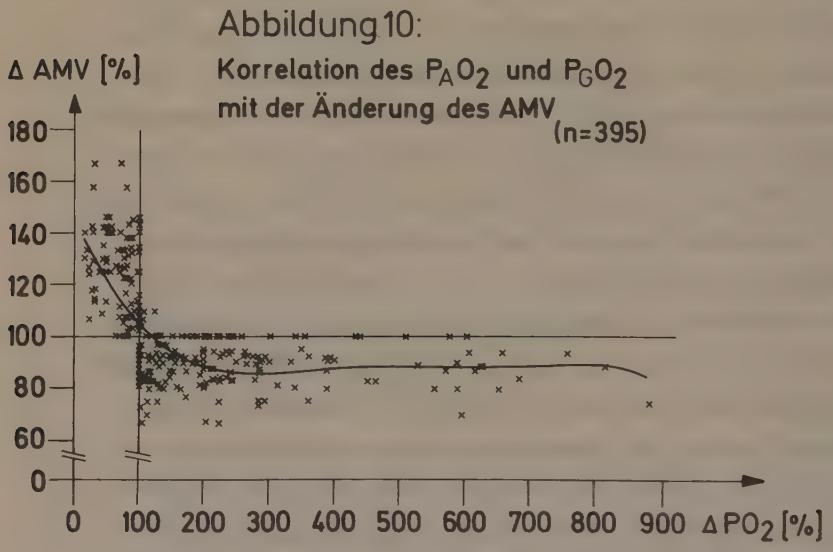
Abbildung 10 a

Beziehung zwischen der Chemorezeptoraktivität und dem Gewebesauerstoffpartialdruck im Katzenglomus (Pflügers Arch. 343, 287 - 296, 1973). Gleichzeitige Registrierung des Gewebesauerstoffpartialdrucks (P_GO_2) an zwei Stellen im Glomusgewebe (P_GO_2 I und II), Chemorezeptoraktivität (I/10 sec = Impulse pro 10 Sekunden) unter Änderungen des arteriellen Po_2 (P_AO_2). Blutdruck (BP) und arterieller CO_2-Partialdruck (P_ACO_2) sind der Abbildung zu entnehmen.

Ausgehend von diesen Befunden wurde untersucht, ob sich eine Beziehung zwischen dem Gewebesauerstoffpartialdruck und dem Atemzeitvolumen herstellen läßt.

Dazu wurde das spontan atmende Tier an einem Pneumotachographen angeschlossen (siehe II 4. g)). An dem Anschlußstück des Pneumotachographen an die Trachealkanüle war ein T-förmiges Glasrohr angebracht, über welches die Atemgase geändert werden konnten. Die Einatemluft hatte wegen der Durchmischung von ausgeatmeter Luft und eingeatmetem Gasgemisch im Totraum des Anschlußstückes bei Sauerstoffbeatmung im Mittel eine Sauerstoffkonzentration von ca. 80 %. Der Effekt der Atemgasänderung wurde im arteriellen Blut mit der schon beschriebenen Katheterelektrode kontrolliert. Als Gegenkontrolle wurden diskontinuierlich Blutproben entnommen und im Combi-Analysator der Firma Eschweiler gemessen (siehe II 4. h)). Beide Methoden zeigten eine gute Übereinstimmung. Die Abweichung der gemessenen Werte betrug $\pm$ 10 %. Die Änderung des Gewebesauerstoffpartialdruckes im Glomus caroticum wurde mit einer Mikronadelelektrode gemessen. Die bei Luft gemessenen Werte im Glomusgewebe und im arteriellen Blut wurden als Bezugsgröße für die Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks durch Atemgasänderung genommen. Auf diese Weise konnten die absolut sehr unterschiedlichen Sauerstoffpartialdruckwerte zueinander in Beziehung gesetzt werden. Um die unterschiedlichen Größen des Atemzeitvolumens miteinander vergleichen zu können, wurde das jeweils bei Luft gefundene Atemvolumen = 100 % gesetzt und die Änderungen bei anderen Atemgaszusammensetzungen darauf normiert. Die arteriellen Sauerstoffpartialdrucke und die Gewebesauerstoffpartialdrucke sowie die dazugehörigen Atemminutenvolumina sind in der Abbildung 10 zusammengefaßt. Der Schnittpunkt der im Koordinatensystem eingezeichneten Geraden bei 100 % ist der Normierungspunkt. Links von der senkrechten Geraden sind abnehmender

Sauerstoffpartialdruck und zunehmendes Atemminutenvolumen aufgetragen, rechts von ihr der zunehmende Sauerstoffpartialdruck und das abnehmende Atemminutenvolumen.



Abbilung 10

Beziehung zwischen Atemminutenvolumen, Gewebesauerstoffpartialdruck und arteriellem Sauerstoffpartialdruck

Aus der Punkteschar läßt sich entnehmen, daß sowohl Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks als auch des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks gegensinnige Veränderungen des Atemminutenvolumens zur Folge haben, d. h. bei einer Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks nimmt das Atemminutenvolumen zu und umgekehrt. Zum Beispiel ist bei einem Absinken des Sauerstoffpartialdrucks auf ca. 30 % des Ausgangswertes bei Luft die

maximale Atmungssteigerung 67 %. Die geringste Atemantwort wurde bei einer Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes um ca. 80 % erreicht. Das Atemminutenvolumen nahm dann um 33 % gegenüber dem bei Luft ab. Eine Atmungssteigerung unter Sauerstoffbeatmung, d. h. bei erhöhtem Gewebesauerstoffpartialdruck und arteriellem Sauerstoffpartialdruck, konnte nicht beobachtet werden. Ebenso konnte unterhalb des Normpunktes keine Abnahme des Atemminutenvolumens bei Senkung des Sauerstoffpartialdrucks gefunden werden.

Die dargestellte Punkteschar konnte durch eine Kurve mit einem Polynom sechster Ordnung am besten angenähert werden. Die Annäherung wurde mit Hilfe eines Computerprogramms durchgeführt (siehe II 7. c)). Die Polynomkoeffizienten A_1 - A_6 und das Absolutglied A haben die folgenden Werte:

$A = 4{,}68324$ $\qquad A_1 = -0{,}27585$

$A_2 = 0{,}13435 \cdot 10^{-2}$ $\qquad A_3 = -0{,}21938 \cdot 10^{-5}$

$A_4 = -0{,}55216 \cdot 10^{-9}$ $\qquad A_5 = 0{,}46025 \cdot 10^{-11}$

$A_6 = -0{,}31360 \cdot 10^{-14}$

Löst man nun die Punkteschar nach den arteriellen Sauerstoffpartialdrucken und den Gewebesauerstoffpartialdruckwerten auf, so ergeben sich zwei Punktescharen. Die erste Punkteschar stellt die Beziehung zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und dem Atemminutenvolumen dar und zeigt eine ähnliche Verteilung wie die in Abbildung 10 dargestellte Punkteschar. Für arterielle Sauerstoffpartialdruckwerte unter dem Normalwert bei Luft scheint sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen arteriellem Sauerstoffpartialdruck und Atemminutenvolumen herauszuschälen.

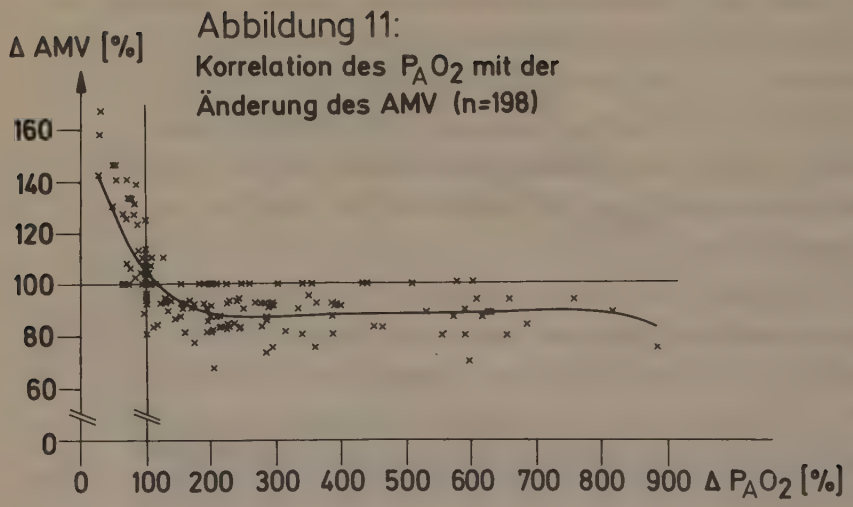


Abbildung 11

Beziehung zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und dem Atemminutenvolumen

Nimmt der arterielle Sauerstoffpartialdruck um 72 % auf 28 % des Ausgangswertes (Luft) ab, so findet man eine starke Atemantwort, die 67 % höher liegt als die Atemantwort unter Luft. Eine minimale Atemantwort findet man bei einer Zunahme des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks um ca. 110 %. Selbst bei noch höheren Sauerstoffpartialdrucksteigerungen findet keine zusätzliche Abnahme des Atemminutenvolumens statt. Die dargestellte Kurvenschar ist am besten korreliert durch ein Polynom sechsten Grades, das auch die Form hat, wie das zur Abbildung 10

gehörige Polynom. Die Polynomkoeffizienten A_1 - A_6 und das Absolutglied A haben folgende Werte:

$A = 4{,}95207$ $\qquad A_1 = -0{,}32273$

$A_2 = 0{,}21402 \cdot 10^{-2}$ $\qquad A_3 = -0{,}65989 \cdot 10^{-5}$

$A_4 = 0{,}10181 \cdot 10^{-7}$ $\qquad A_5 = -0{,}74021 \cdot 10^{-11}$

$A_6 = 0{,}18979 \cdot 10^{-14}$

Während in der vorangegangenen Darstellung bei sinkendem arteriellen Sauerstoffpartialdruck die Atmungssteigerung weiterging, ergibt die gleiche Darstellung für den Gewebesauerstoffpartialdruck (Abbbildung 12), daß die Atmungssteigerung einen Grenzwert anstrebt. Man muß also annehmen, daß in diesem Bereich ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen der Änderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und der Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks besteht.

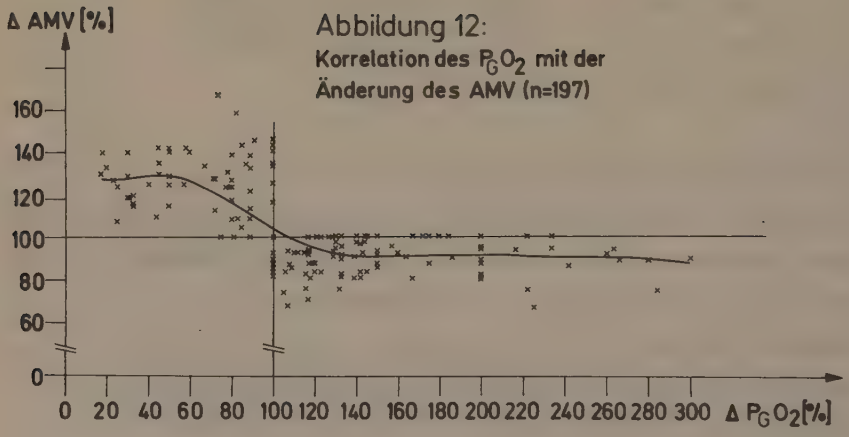


Abbildung 12:
Korrelation des P_GO_2 mit der Änderung des AMV (n=197)

Abbildung 12

Beziehung zwischen Gewebesauerstoffpartialdruck und Atemminutenvolumen

Ähnliche Befunde erhoben an der Katze Acker et al. In diesen Versuchen wurde die Chemorezeptoraktivität im Sinusnerven direkt gemessen (1, 4, 7, 16). Auch auf der rechten Seite der Abbildung ist zu erkennen, daß selbst bei starker Erhöhung des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus caroticum die Atemantwort nicht unter einen bestimmten Grenzwert sinkt, der 33 % geringer ist als die Atemantwort bei Luft.

Die komplexere Natur der Beziehung zwischen Gewebesauerstoff-

partialdruck und Atemvolumen wird durch ein Polynom achten Grades beschrieben. Dieses Polynom läßt sich aus den vorangegangenen herleiten durch Erweiterung der Glieder um zwei Polynomglieder. Das Absolutglied A und die Polynomkoeffizienten A_1 - A_8 haben folgende Werte:

$A = 2{,}833429$ $\qquad A_1 = -0{,}640078$

$A_2 = 0{,}768931 \cdot 10^{-2}$ $\qquad A_3 = 0{,}773888 \cdot 10^{-4}$

$A_4 = -0{,}187051 \cdot 10^{-5}$ $\qquad A_5 = 0{,}498740 \cdot 10^{-8}$

$A_6 = 0{,}851010 \cdot 10^{-10}$ $\qquad A_7 = -0{,}618888 \cdot 10^{-12}$

$A_8 = 0{,}119497 \cdot 10^{-14}$

Die im vorangegangenen dargestellten Resultate entstanden durch Änderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und durch Änderung der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft. Im Kapitel III 1. b) wurde gezeigt, daß der Gewebesauerstoffpartialdruck nicht nur über den arteriellen Sauerstoffpartialdruck, sondern in gewissen Grenzen auch durch Anblasen mit Sauerstoff beeinflußt werden kann.
In der Abbildung 13 sind die Einzelreaktionen in der Glomusregion auf Anblasen mit Sauerstoff dargestellt.

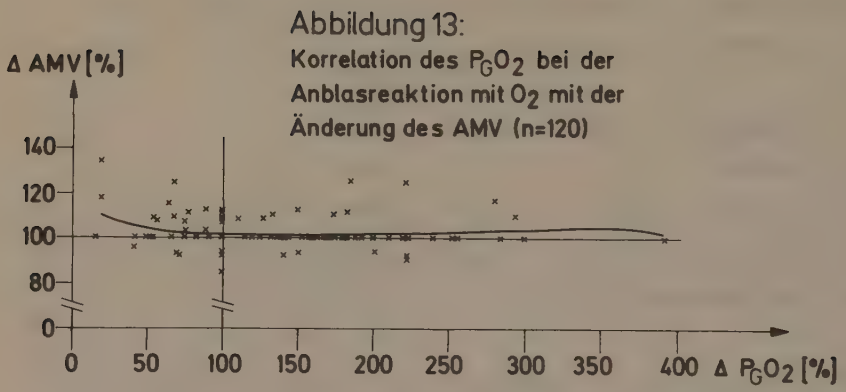


Abbildung 13

Beziehung zwischen dem Gewebesauerstoffpartialdruck und dem Atemminutenvolumen beim Anblasen mit Sauerstoff

Gewebesauerstoffpartialdruckerhöhungen durch Anblasen lassen sich nur außerhalb der sauerstoffundurchlässigen Zone finden und liegen nicht im Glomus, während im spezifischen Glomusgewebe die Reaktion ausbleibt oder negativ ist. Der interessantere Teil der Darstellung liegt links von der Bezugsgeraden. Hier sind die Sauerstoffpartialdruckwerte aufgetragen, die durch die Anblasreaktion des Sauerstoffs erniedrigt wurden

(Reaktion in Abbildung 2). Schließt man aus den vorangegangenen Abbildungen 10 und 11, dann wäre einer Erniedrigung des Gewebesauerstoffpartialdrucks eine vermehrte Atemantwort gefolgt. Tatsächlich konnte jedoch gefunden werden, daß die Atemreaktion weit unter der schon bekannten Reaktion lag bei gleicher prozentualer Erniedrigung des Gewebesauerstoffpartialdrucks. Sie liegt sehr nahe der 100-%-Geraden. Die Werte streuen sowohl nach oben als auch nach unten, zum Unterschied zu den Abbildungen 10 - 12. Eine eindeutige Beziehung zum Sauerstoffpartialdruck des von außen zugeführten Gases ist nicht zu finden.
Die Mittelwertskurve siebten Grades kann mit der gleichen allgemeinen Form beschrieben werden wie die vorangegangenen Kurven. Ihr Absolutglied A und ihre Polynomkoeffizienten A_1 - A_7 haben die unten angeführten Werte:

$A = 1{,}512106$ $\qquad$ $A_1 = -0{,}196469 \cdot 10^{-1}$

$A_2 = 0{,}337890 \cdot 10^{-3}$ $\qquad$ $A_3 = -0{,}319933 \cdot 10^{-5}$

$A_4 = 0{,}392113 \cdot 10^{-7}$ $\qquad$ $A_5 = -0{,}306139 \cdot 10^{-9}$

$A_6 = 0{,}116276 \cdot 10^{-11}$ $\qquad$ $A_7 = -0{,}165516 \cdot 10^{-14}$

Faßt man die in diesem Kapitel dargestellten Befunde zusammen, so kann man sagen, daß bei einer Erniedrigung des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus caroticum, die durch Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und Verminderung der Sauerstoffkonzentration der Atemgase zustande kommt, stets eine Atmungssteigerung zu finden ist, wie auch bei einer Zunahme des Gewebesauerstoffpartialdrucks stets eine Abnahme des Atemvolumens zu finden ist.

3. Der lokale Fluß im Glomus caroticum des Kaninchens

Eine weitere Größe, die den Gewebesauerstoffpartialdruck bestimmt, ist die Durchblutung eines Organs. An 12 Kaninchen wurde nun das Flußverhalten in unterschiedlicher Stichtiefe im Carotiskörper untersucht. Mit wasserstoffempfindlichen Platinmikroelektroden wurde schrittweise in das Glomus caroticum eingestochen. Als Indikator für den Fluß im Organ wurde Wasserstoff verwandt, der in Ringer-Lösung gelöst war. Diese wasserstoffgesättigte Ringer-Lösung wurde in der Nähe des Carotiskörpers entweder über die Arteria laryngealis superior oder die Arteria lingualis eingespritzt. Der Wasserstoff wurde nun durch den Blutstrom weiter ins Glomus transportiert und durch das Blut auch ausgewaschen. Dieser Clearance-Vorgang wurde von der wasserstoffempfindlichen Elektrode registriert. Die Clearance-Kurve, die auf dem Schreiber aufgezeichnet wurde, wurde nach verschiedenen Verfahren ausgewertet und die Flüsse auf 100 g Gewebe und 1 Minute bezogen (siehe II 7. a)). Nach jeder Injektion von wasserstoffgesättigter Ringer-Lösung in die Blutbahn und dem darauffolgenden Auswaschvorgang wurde tiefer in das Glomusgewebe eingestochen, und zwar durchschnittlich 17mal pro Glomus. Dabei wurde jedesmal anschließend eine Wasserstoffinjektion vorgenommen. Da bei zwei Kaninchen ein Verschluß der zum Glomus führenden Arterie während des Versuches durch einen Blutpfropf stattfand, konnten nicht alle gemessenen Clearance-Verläufe ausgewertet werden.
Die Auswertung der Messungen in nichtthrombotisierten Glomera ergab sehr hohe Flüsse durch das Organ. Dieser Fluß im Kaninchenglomus steht in gutem Einklang mit den Befunden von Acker et al. (3) und Keller et al. (57), die mittlere Flüsse im

Katzenglomus von 2000 ml/100 g . min mit der gleichen Technik gefunden hatten. Bei beiden Tierspezies findet man bei einem niedrigen Sauerstoffpartialdruck im Gewebe einen hohen Fluß im Glomus caroticum. Allerdings liegt der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck (25 Torr) bei der Katze wie auch der mittlere Fluß (2000 ml/100 g · min) höher als beim Kaninchen (3,57). Beim Kaninchen beträgt der mittlere Fluß ungefähr 1200 ml/100 g · min und der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck 7 Torr. Daß lokal im Kaninchenglomus sehr hohe Flußunterschiede zu finden sind, geht aus dem Mittelwert nicht hervor. In der Abbildung 14 sind alle in der Glomusregion des Kaninchens vorkommenden Flüsse zusammengefaßt. Es wurden auch Flüsse berücksichtigt, die außerhalb des spezifischen Glomusgewebes zu finden waren, da die oberflächlich verlaufenden großen venösen Gefäße die tieferliegenden Bereiche des Glomus caroticum drainieren. Durch die Ausgußtechnik mit Technovit 8001 (siehe IV 6.) und durch die Histologie konnte das erhärtet werden. Deshalb schien eine Trennung der Flüsse in der Glomusregion in glomusspezifische und glomusunspezifische Flüsse nicht sinnvoll.

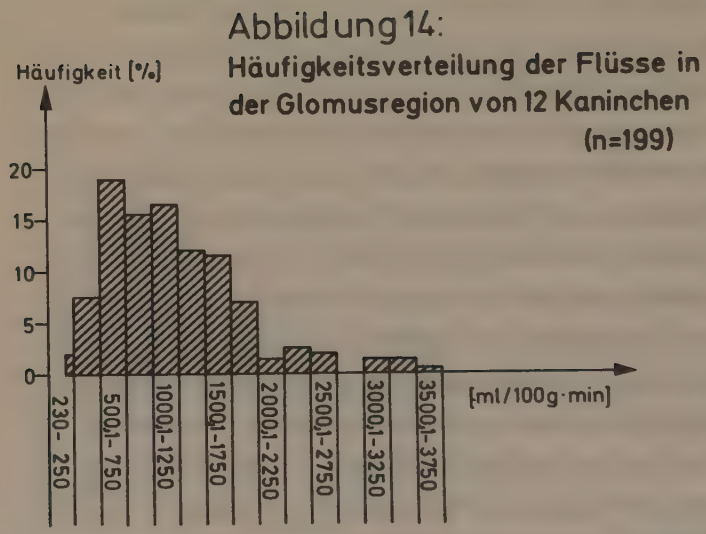


Abbildung 14

Häufigkeitsverteilung der Flüsse in der Glomusregion von 12 Kaninchen (n = 199)

Die kleinsten Flüsse in der Glomusregion liegen um 250 ml/100 g · min. Die höchsten Flüsse erreichen Werte über 3500 ml/100 g · min. Das Maximum der Häufigkeitsverteilung findet man bei 750 ml/100 g · min. Bezieht man diese mit der Wasserstoff-Clearance-Methode erhaltenen Flußgrößen auf ein mittleres Glomusgewicht beim Kaninchen von 2 mg, so ergeben sich daraus Absolutflüsse, die zwischen 5 µl/min und 75 µl/min schwanken. Der Flußmittelwert beträgt dann in diesen Dimensionen ausgedrückt 24 µl/min.

An zwei Kaninchenglomera wurde geprüft, ob sich die mit der Mikroelektrode gemessenen Flüsse durch eine andere Methode bestätigen lassen. Der venöse Ausfluß der zum Ganglion nodosum und zum Ganglion cervicale superior ziehenden Venen (31) des Glomus caroticum wurde durch Auswiegen bestimmt. Dabei wurde vereinfachend angenommen, daß 1 mg 1 µl entspricht. Auf einer Torsionswaage wurde das venöse Effluat diskontinierlich ausgewogen (siehe II 4. d)). So konnten Flußgrößen zwischen 3 µl/min und 40 µl/min gemessen werden. Nach den Messungen wurden die Glomera entnommen und ausgewogen. Ihr Gewicht war 2 mg bzw. 1,5 mg. Diese Befunde stehen also in guter Übereinstimmung mit den Flüssen, die man mit Hilfe der Wasserstoff-Clearance-Methode erhält. In der Abbildung 15 sind die durch Auswiegen gewonnenen Flußwerte in einer Häufigkeitsverteilung zusammengestellt.

Abbildung 15:

Häufigkeitsverteilung des venösen Flusses zweier Kaninchenglomera (n=88)

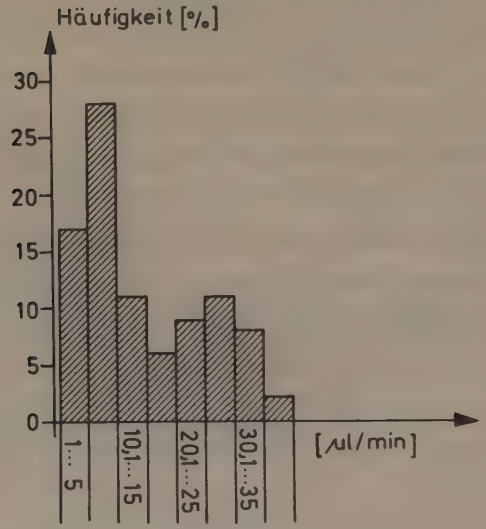


Abbildung 15

Häufigkeitsverteilung des venösen Flusses zweier Kaninchenglomera

Da nur zwei Individuen untersucht wurden, kommt der Zweigipfligkeit der Häufigkeitsverteilung keine Bedeutung zu. Es läßt sich erkennen, daß das erste Maximum, das hier bei 10 µl/min liegt, nur wenig vom ersten Maximum der Häufigkeitsverteilung in Abbildung 14 unterschieden ist. Umgerechnet liegt das Maximum der Clearance-Messung zwischen 10 - 15 µl/min. Die Abweichung

der Mittelwerte beider Häufigkeitsverteilungen betragen ca. 5 µl. Der umgerechnete Mittelwert der Clearance-Messung liegt bei 24,4 µl/min und der für die Messungen des venösen Effluats bei 19,7 µl/min. Das zeigt, daß beide Methoden eine hinreichende Beschreibung der Flußgrößen im Glomus caroticum erlauben.

a) Ein Vergleich der Flußverteilungen von Katzen- und Kaninchenglomera

Wie auch eingangs ein Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Gewebesauerstoffpartialdrucke erfolgte, so soll jetzt die bei der Katze mit der Wasserstoff-Clearance-Methode gefundene Flußverteilung (3, 57) mit der beim Kaninchen mit der gleichen Methode erhaltenen verglichen werden. Gleichzeitig wird geprüft, ob diese Häufigkeitsverteilungen sich signifikant unterscheiden. Die in der Abbildung 14 dargestellte Flußverteilung wurde zur besseren Vergleichbarkeit in größere Klassen zusammengefaßt. Die Klassenbreite beträgt jetzt 500 ml/100 g . min in der Darstellung in Abbildung 16.

Abbildung 16:

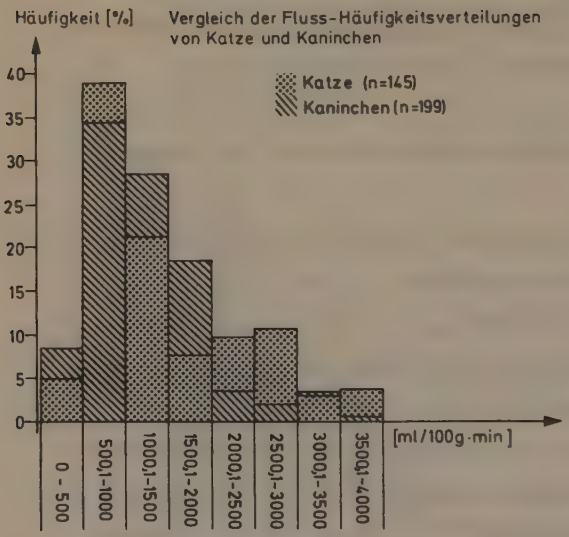


Abbildung 16

Häufigkeitsverteilung des Flusses im Katzen- und Kaninchenglomus

Sowohl Katze als auch Kaninchen haben auf den ersten Blick gesehen eine sehr ähnliche Häufigkeitsverteilung. Die Maxima treten bei beiden Tierspezies im Bereich zwischen 500 und 1000 ml/100 g · min auf. In ähnlicher Weise aber wie bei den Gewebesauerstoffpartialdruckverteilungen (siehe Abbildung 3) findet man bei der Katze häufiger hohe Flußwerte als beim Kaninchen. Die Katze hat im Bereich von 3000 ml/100 g · min ein zweites Maximum. Durch die schon beim Vergleich der Gewebesauerstoffpartialdruckhäufigkeitsverteilung beider Spezies

angewandte m · n-Tafel ließ sich statistisch nachweisen, daß beide Verteilungen signifikant voneinander unterschieden sind. Bei acht Freiheitsgeraden beträgt die χ^2-Signifikanzschwelle bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit 15,507. Die statistische Errechnung ergab aber ein χ^2 von 18,026, so daß hiermit ein signifikanter Unterschied der beiden Häufigkeitsverteilungen nachgewiesen ist.

b) Der lokale Fluß im Kaninchenglomus und seine Abhängigkeit von der Stichtiefe

Wie schon im Kapitel III 1. c) das Sauerstoffpartialdruckfeld entlang des Stichkanals gezeigt werden konnte, so war es auch bei Flußmessungen möglich, eine Beziehung zwischen der Stichtiefe der Wasserstoffelektroden im Glomusgewebe und der Flußgröße herzustellen.

Die Messungen des lokalen Flusses im Kaninchenglomus in unterschiedlichen Tiefen zeigten Flußverteilungen auf, die von der Gewebesauerstoffpartialdruckverteilung verschieden waren. Der Fluß wurde hier mit zunehmender Stichtiefe meistens nicht geringer. Oft konnte von den Flußhöhen auf die Gefäßgröße geschlossen werden; allerdings waren Kapillaren voneinander nicht zu unterscheiden.

Die in den unterschiedlichen Stichtiefen in 12 Kaninchenglomera gefundenen Flüsse sind in der folgendenden Abbildung dargestellt und setzen sich aus Stichkanälen zusammen, die alle mehr zentral ins Glomus geführt wurden.

Abbildung 17:

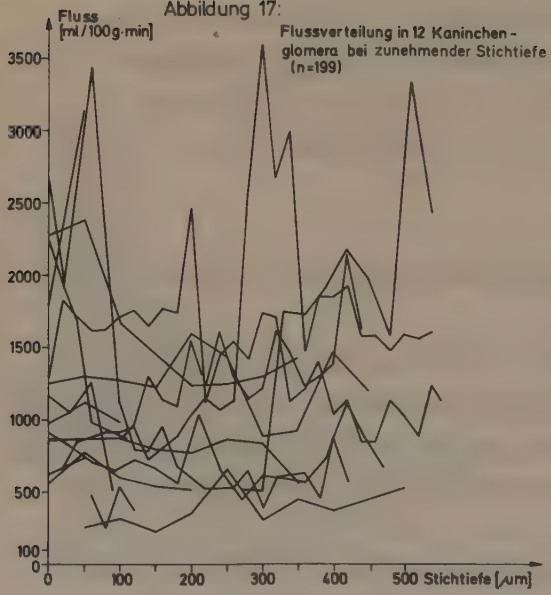


Abbildung 17

Flußverteilungsfelder im Glomus caroticum des Kaninchens

Die Flußgröße ist in der Abbildung 17 auf der y-Achse aufgetragen und die Stichtiefe auf der x-Achse. Man erkennt, daß die Größe der Flüsse in den Einzelmessungen ganz erheblich schwankt und zwischen 230 ml/100 g · min und 3700 ml/100 g · min liegt. Selbst in einem Einzelglomus können Schwankungen zwischen ca. 500 ml/100 g · min und 3700 ml/100 g · min in unterschiedlichen Stichtiefen vorkommen. Die histologische Kontrolle hat gezeigt, daß sich hier in etwa der Gefäßaufbau entlang des

Stichkanals widerspiegelt. Die hohen Flüsse finden sich nur in Nachbarschaft von Gefäßen, deren Durchmesser größer als 50 µm ist, und die niedrigen Flüsse findet man überwiegend in kapillarisiertem Bindegewebe zwischen Glomoiden oder in den Glomoiden selbst. Lokale Flüsse unter 200 ml/100 g · min waren auf eine Thrombotisierung der Gefäße zurückzuführen, wie es sich aus der der Messung folgenden histologischen Kontrolle ergab. Diese Flüsse wurden dann sowohl in der Häufigkeitsverteilung als auch in der Abbildung 17 nicht berücksichtigt.

Nach dieser summarischen Betrachtung der Flußverteilungen in den einzelnen Glomera soll anhand von zwei Beispielen gezeigt werden, wie eine analoge Registrierung der Wasserstoffauswaschfunktion aussieht. Dafür wurden zwei unterschiedliche Clearance-Kurven ausgewählt, die in demselben Glomus in unterschiedlicher Stichtiefe gefunden werden konnten. Ihr Abfall war in beiden Fällen monoexponentiell. Die Clearance-Kurve mit dem steileren Verlauf, die den größeren Fluß repräsentiert, wurde in einer Stichtiefe von 300 µm im Glomus gefunden, die Kurve mit dem flacheren Verlauf in 100 µm Stichtiefe.

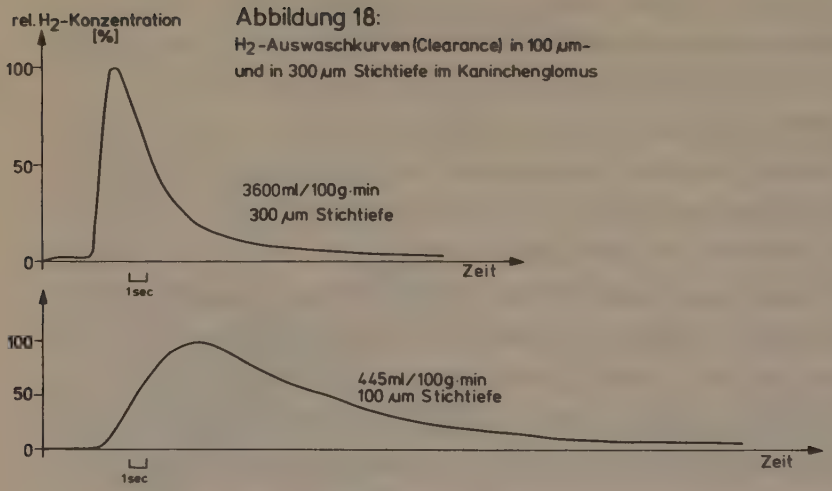


Abbildung 18:
H_2-Auswaschkurven (Clearance) in 100 µm- und in 300 µm Stichtiefe im Kaninchenglomus

Abbildung 18

Zwei Wasserstoff-Clearance-Kurven aus einem Glomus caroticum

Die Clearance-Kurve mit dem flacheren Verlauf ergab nach der Auswertung (siehe II 7. $a_1 - a_2$) einen lokalen Fluß von 445 ml/100 g · min. Die Auswertung der steileren Kurve ergab einen Fluß von 3600 ml/100 g · min. Der Verlauf der in den anderen Glomera gefundenen Wasserstoff-Clearance-Kurven war nicht prinzipiell von den dargestellten unterschieden, nur der Abfall der Kurven war je nach den örtlichen Durchblutungen im Glomus unterschiedlich.

c) Die Abhängigkeit des Flusses im Kaninchenglomus vom Blutdruck

Aus den vielen Parametern, die den Fluß im Glomus caroticum beeinflussen, wie z. B. die lokale Hypoxie des Glomusgewebes (4), die neuronale Aktivität (21) und der Gefäßaufbau, wurde der Blutdruck als wichtigster Fluß beeinflussender physiologischer Parameter herausgegriffen. Morphologische Parameter wurden in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

Eingangs beschriebene Befunde zeigten deutlich, daß der Gewebesauerstoffpartialdruck vom Blutdruck in großen Grenzen unabhängig ist (Kapitel III 1. d), Abbildung 9). Die starke Abhängigkeit des Flusses vom Blutdruck steht ganz im Gegensatz zu der des Gewebesauerstoffpartialdrucks und soll in diesem Kapitel dargestellt werden.

An 9 Kaninchen unterschiedlicher Rasse wurde mit der von Katsaros et al. angegebenen Methode (54) der Blutdruck variiert (siehe auch II 4. k)). Während der Blutdrucksteigerung und -senkung wurden Wasserstoffinjektionen vorgenommen. Ihre Registrierung und Auswertung wurde in gleicher Weise wie schon beschrieben aufgezeichnet. Für diese Untersuchungen konnte jedoch die wasserstoffempfindliche Elektrode am gleichen Ort im Gewebe bleiben und mußte nicht immer tiefer ins Gewebe eingestochen werden. Daher wurden elastisch aufgehängte Elektroden verwandt, die immer an der gleichen Stelle im Glomusgewebe blieben und leichten Organbewegungen folgen konnten (siehe II 4. a_2)).

Die aus den Wasserstoff-Clearance-Kurven gewonnenen Flüsse wurden in Beziehung gesetzt zu den Blutdrucken, die bei der jeweiligen Wasserstoff-Slug-Injection eingestellt waren. Es handelte sich dabei um Blutdrucke, die über die Dauer des Auswaschvorganges

gemittelt waren. Die in der Abbildung 19 dargestellte Beziehung zwischen Fluß und Blutdruck spiegelt summarisch die Ergebnisse wider.

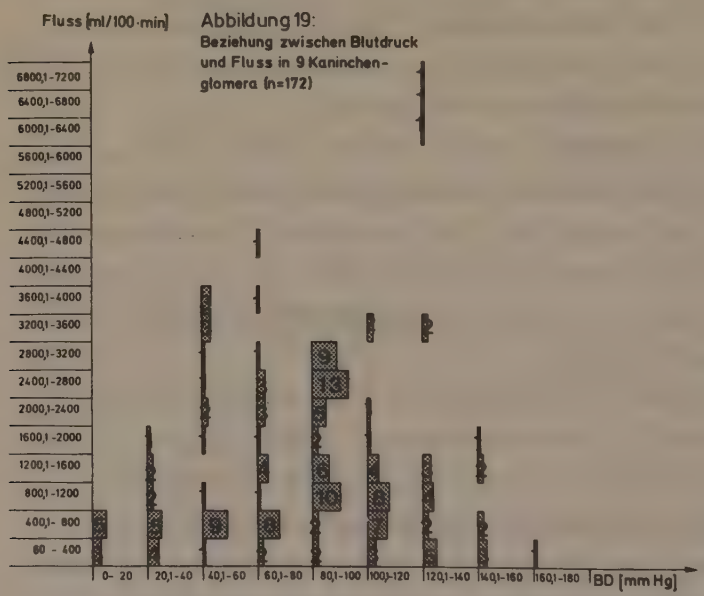


Abbildung 19: Beziehung zwischen Blutdruck und Fluss in 9 Kaninchenglomera (n=172)

Abbildung 19

Fluß-Blutdruck-Beziehungen in neun Kaninchenglomera (n = 172)

Auf der y-Achse sind die Flußgrößen aufgezeichnet und in Klassen von je 400 ml/100 g . min zusammengefaßt. Auf der x-Achse sind die Blutdrucke in 20-mm-Hg-Klassen zusammengefaßt. In erster Näherung ergibt sich eine pyramidenförmige Beziehung zwischen Blutdruck und Fluß. Bei niedrigen Blutdrucken unter 20 mm Quecksilbersäule nimmt der Fluß durch das Glomus stark ab und kommt gelegentlich sogar zum Stillstand. In diesem Druckbereich

konnte auch von Ott, Wiemer und Kiwull (75) eine vermehrte Chemorezeptoraktivierung gefunden werden. In normalen Blutdruckbereichen zwischen 80 und 120 mm Quecksilbersäule findet man ähnliche Flußgrößen vor, wie sie schon in den vorangegangenen Untersuchungen zur Abhängigkeit des Flusses von der Stichtiefe gezeigt wurden (dazu Abbildung 14). In einem Blutdruckbereich zwischen 120,1 bis 140 mm Quecksilbersäule lassen sich die Maximalwerte finden, deren Flußgrößen über 6000 ml/100 g · min betragen. In höheren Druckbereichen über 140 mm Quecksilbersäule scheint ein Verschluß des Glomus stattzufinden, und die Flüsse nehmen wieder ab.

Diese summarische Betrachtung führt zu dem Schluß, daß die Flüsse zunächst mit dem Blutdruck zunehmen und später bei hohen Blutdrucken wieder abnehmen. Das ist aber nur bedingt richtig, denn Einzelbetrachtungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse, die sich in der summarischen Zusammenstellung nicht widerspiegeln. Diese anderen Beziehungen lassen sich ihrerseits in zwei Gruppen zusammenfassen. In einer Gruppe finden sich lineare Beziehungen von Fluß und Blutdruck, in der anderen Gruppe keine linearen Beziehungen.

Aus den insgesamt neun ausgemessenen Glomera ließen sich zwei Gruppen bilden, in denen jeweils ähnliche Flußverhalten zusammengestellt waren. Beide Gruppe setzen sich aus Befunden aus vier Glomera zusammen. Die Messung im neunten Glomus ergab zu wenig Werte, so daß keine Beziehung zwischen Blutdruck und Fluß aufgestellt werden konnte und eine Einordnung in eine der beiden Gruppen nicht erfolgte.

Die erste Gruppe, die in der Abbildung 20 dargestellt ist, weist als Merkmal eine gerade Beziehung zwischen Fluß und Blutdruck

auf, d. h. der Fluß nimmt mit steigendem Blutdruck zu.

Abbildung 20 Fluß - Blutdruckbeziehungen in vier Glomera mit linearer Abhängigkeit

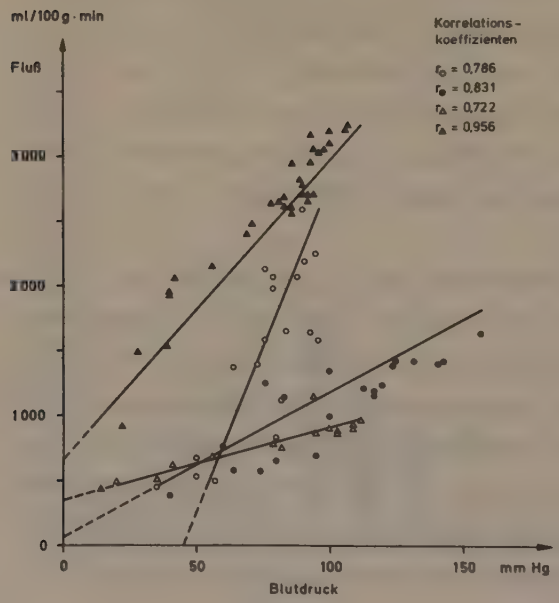


Abbildung 20

Fluß-Blutdruck-Beziehungen in vier Glomera mit linearer Abhängigkeit

Die Antwortsteilheit auf Blutdruckänderungen ist in den einzelnen Glomera verschieden und sicherlich durch die Glomusstruktur und die Lage der Elektrode bedingt. Die Regressionsgeraden spiegeln diese unterschiedlichen Steilheiten wider.

Die Beziehungen in den anderen vier Glomera sind schwerer zu interpretieren. In ihnen findet man in etwa die Verteilung wieder, die in der Abbildung 19 dargestellt wurde, d. h. ein Fluß-Blutdruck-Maximum wird durchlaufen. Eine Beschreibung der Ergebnisse durch Regressionsgeraden mit noch ausreichenden Korrelationen ist in diesen Fällen nicht möglich. In erster Näherung kann man sagen, daß bei zunehmendem Blutdruck ein Maximum des Flusses überschritten wird und danach der Fluß wieder geringer wird. In der Abbildung 21 sind diese Befunde dargestellt.

Eine weitergehende Interpretation dieser Befunde wäre, daß in diesen Versuchen eine Flußautoregulation erhalten geblieben ist, die in den vier anderen Befunden in Abbildung 20 nicht zutage tritt, weil sie durch z. B. Narkotika zerstört wurde (57, 73). Weitere flußbeeinflussende Faktoren, wie z. B. die Viskosität des Blutes und der Druckabfall entlang eines Gefäßes werden im Kapitel V 3.) diskutiert (siehe Abbildungen 22 und 23,S.121).

Abbildung 21 Fluß-und Blutdruckbeziehungen in vier Glomera mit unterschiedlichen Abhängigkeiten

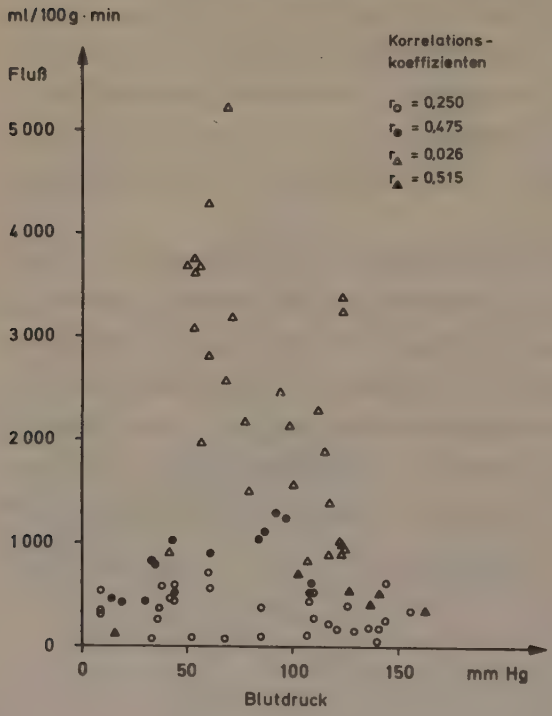


Abbildung 21

Fluß-Blutdruck-Beziehungen in vier Glomera mit einer nichtlinearen Abhängigkeit

IV MORPHOLOGISCHER TEIL

1. Die unterschiedlichen Glomera des Kaninchens, ihr mittlerer und lokaler Gewebesauerstoffpartialdruck

In den vorangegangenen Kapiteln konnte gezeigt werden, daß niedrige Gewebesauerstoffpartialdrucke und hohe Flüsse in den Glomera carotica sowohl vom Kaninchen als auch von der Katze zu finden sind. Bei den Untersuchungen des lokalen Gewebesauerstoffpartialdrucks im Kaninchenglomus konnte mit den angewandten physiologischen Methoden lediglich der Beginn des Glomusgewebes nachgewiesen werden (Anblasreaktion mit Sauerstoff). Erst nachträglich mit der histologischen Analyse war eine etwas differenziertere Aussage über die Zugehörigkeit eines Meßwertes zu seinem Meßort möglich.

In der Tabelle 2 sind zunächst die mittleren Gewebesauerstoffpartialdrucke im spezischen Glomusgewebe festgehalten. Die zu den Messungen gehörenden Glomera wurden an den Stellen ihrer größten Ausdehnung halbschematisch dargestellt. In der Tabelle 2 sind außerdem die größten Durchmesser 2 a, 2 b, 2 c des als Ellipsoid aufgefaßten Glomus festgehalten. Aus den ausgemessenen drei Halbachsen a, b und c wurde das angenäherte Volumen des Glomus ausgerechnet. Das Volumen des Glomus wurde vereinfachend als Ellipsoid mit der allgemeinen Formel

$$V = 4/3 \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$$

angenommen. Die Volumina sind in mm^3 angegeben.

Tabelle 2 Daten der Glomera aus den Versuchen zur $P_G O_2$-Messung

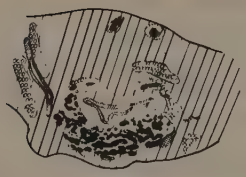
Glomus Nr.		101	105	106	107	109	110	114	115	116
Halb-achsen [µm]	2a	610	940	520	775	470	700	990	1 040	780
	2b	1 090	1 200	1 090	840	1 085	1 030	700	600	1 230
	2c	1 690	700	870	870	870	1 120	730	1 220	610
Volumen [mm^3] $V = \frac{4}{3}\pi \cdot a \cdot b \cdot c$		0,5885	0,4135	0,4172	0,2963	0,2322	0,4229	0,2650	0,3987	0,3065
mittlerer $P_G O_2$ [Torr]		10,6	14,1	4,5	3,0	8,9	11,1	10,3	9,8	21,4

Tabelle 2

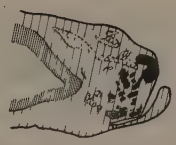
Die doppelten Halbachsen der Glomera, ihr Volumen und ihr mittlerer Gewebesauerstoffpartialdruck

Wegen der Lage an einer großen Arterie (wahrscheinlich Arteria carotis interna) lassen sich drei Glomera gemeinsam betrachten. Die in der Tabelle 2 dargestellten Glomera 101, 109 und 116 liegen alle sehr dicht an einem großen arteriellen Gefäß und sind mit ihm gleichsam verwachsen, zeigen aber unterschiedlich scharfe Abgrenzungen zum umgebenden Gewebe. Dennoch lassen sich keine hohen Gewebesauerstoffpartialdrucke, sondern niedrige Werte finden. Die Mittelwerte liegen zwischen 9 und 21 Torr. -

Glomera zu Tabelle 2



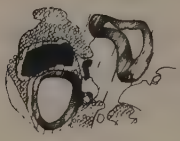
101



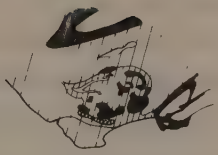
105

106

107



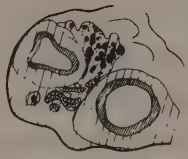
109



110

114

115



116

Glomusgewebe

Bindegewebe

Fettgewebe

Nervengewebe

1 mm

Weiter von einer großen Arterie entfernt liegen die Glomera 105, 107 und 114. Strukturell ist ihnen gemeinsam ein stark aufgelockertes Glomusgewebe, dessen Bindegewebe fast übergangslos in das periphere Bindegewebe übergeht. Auch hier sind niedrige Gewebesauerstoffpartialdrucke für das spezifische Glomusgewebe charakteristisch. - Die Glomera 106, 110 und 115 sind noch weiter von einer großen Arterie entfernt. Bei den Glomera 106, 110 und 115 findet sich als Besonderheit die peripher am Glomusgebiet liegende Glomusarterie. Aber auch in diesen Glomera war der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck niedrig. Die im Binde- und Fettgewebe gemessenen Gewebesauerstoffpartialdruckwerte sind nicht im Mittelwert enthalten, wie auch schon eingangs in Abbildung 3 gezeigt wurde. Eine Aussage über die Höhe der Sauerstoffpartialdruckwerte einzelner Gewebssorten konnte erst anhand der Rekonstruktion des Stichkanals erfolgen. Es zeigte sich bei der Rekonstruktion deutlich, daß die hohen bis mittleren lokalen Gewebesauerstoffpartialdrucke stets in einem Gewebe liegen, das nicht zum spezifischen Glomusgewebe und zum Glomusbindegewebe gehört. Am Beispiel der Rekonstruktion der Stichkanäle in den Glomera 105 und 115 soll gezeigt werden, welcher Gewebesauerstoffpartialdruck in den verschiedenen Gewebesorten vorkommt.

Abbildung 24 Korrelation zwischen Gewebe-PO_2 und Gewebe im Kaninchenglomus 105 und 115

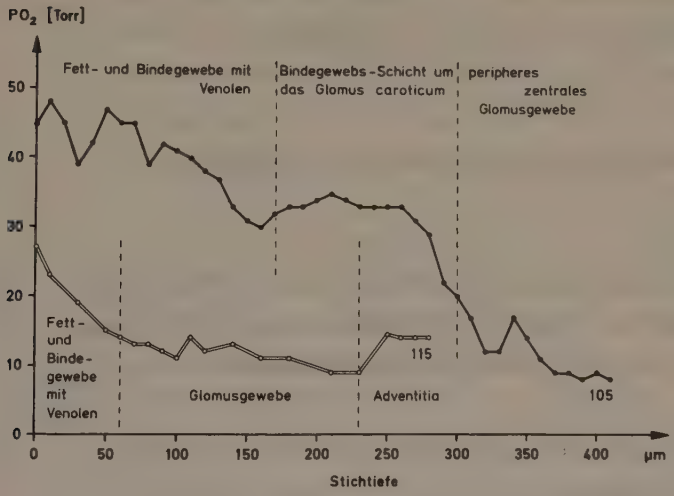


Abbildung 24

Zuordnung von Gewebesauerstoffpartialdruck und Gewebe am Beispiel der Glomera 105 und 115

Bei der Zuordnung der Gewebesorten zum entsprechenden Sauerstoffpartialdruck wurde vereinfachend das spezifische Glomusgewebe und das Glomusbindegewebe als Glomusgewebe zusammengefaßt. Am Ende des Stichkanals von Glomus 115 steigt der Sauerstoffpartialdruck wieder an. Hier konnte der Nachweis erbracht werden, daß in der Adventitia eine Arterie gemessen wurde. Möglicherweise ist dieses Gebiet besser mit Sauerstoff versorgt. Im Glomus 105 findet man beim Übergang von Bindegewebe und Fettgewebe in das Glomusgewebe einen steilen Abfall des Sauerstoff-

partialdrucks um ca. 20 Torr. Die Elektrode durchquert in diesem Fall gegen Ende des Stichkanals noch ein Gefäß und der Stichkanal findet sein Ende im glomusspezifischen Gewebe. Aus diesen Zuordnungen heraus läßt sich sagen, daß die niedrigeren lokalen Sauerstoffpartialdruckwerte im Glomusgewebe zu finden sind und die höheren Werte zum Binde- und Fettgewebe gehören.

2. Die verschiedenen Glomusstrukturen und ihr mittlerer und lokaler Fluß

Die Glomera aus den Messungen des lokalen Flusses zeigten nach ihrer histologischen Aufarbeitung ähnliche strukturelle Merkmale wie die Glomera aus den Versuchen zur Gewebesauerstoffpartialdruckmessung.
Die Beurteilung des Erhaltungszustandes der Glomera nach dem physiologischen Experiment zeigte, daß im Gegensatz zu den Sauerstoffpartialdruckmessungen bei den Flußmessungen ein schlechterer Erhaltungszustand vorlag. Die Präparate waren in der Regel acidophil. Die Verfolgung von Defektstellen, die von der Elektrode herrührten, war auch für diese Messungen relevant. Die Erfassung der maximalen Ausdehnungen der Glomera wurde wie im vorangegangenen Kapitel durchgeführt. Die Halbachsen der als Ellipsoide aufgefaßten Glomera sind in der Tabelle 3 festgehalten sowie die daraus errechneten Volumina.

Tabelle 3 Daten der Glomera aus den Versuchen zur Bestimmung des lokalen Flusses

Glomus Nr.		119	120	121	125	129	132	136	137	140	142
Halb-achsen [µm]	2a	730	800	380	590	780	765	905	970	900	1 100
	2b	1 330	1 435	350	780	740	1 730	1 050	1 400	1 280	980
	2c	810	640	520	780	870	1 040	990	1 120	1 390	1 100
Volumen [mm³] $V = \frac{4}{3} \pi \cdot a \cdot b \cdot c$		0,4119	0,3845	0,0362	0,1880	0,2630	0,7199	0,4922	0,7966	0,8387	0,6211
mittlerer Fluß [ml/100 g · min]		1 529	1 422	1 441	983	1 258	386	699	1 620	700	1 579

Tabelle 3

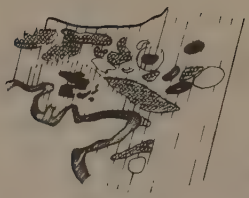
Daten der Glomera aus den Versuchen zur Bestimmung des lokalen Flusses

Bei einem Vergleich der Glomera 136 und 137 findet man eine weitgehende strukturelle Übereinstimmung. Beide Glomera scheinen gleichsam verwachsen zu sein mit den Arterien; dennoch unterscheiden sich ihre mittleren Flüsse um mehr als den Faktor 2. - Die locker strukturierten Glomera 140 und 142, die in keinem engeren Kontakt mit einer großen Arterie stehen, zeigen die gleichen großen Flußunterschiede. - Die Glomera 120, 125, 129 und 132 sind stark von Fettgewebe umgeben und aufgelockert oder

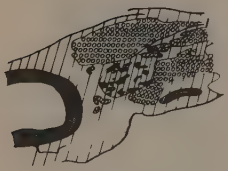
Glomera zu Tabelle 3

119

120



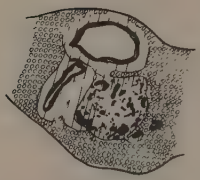
121



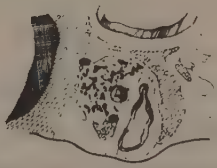
125

129

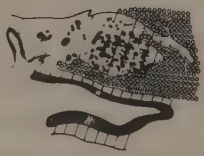
132



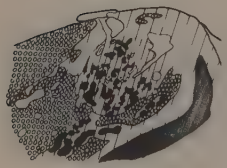
136



137



140



142

Glomusgewebe

Bindegewebe

Fettgewebe

Nervengewebe

1 mm

gelappt. Sie gleichen sich auch in ihren groben strukturellen Merkmalen, haben aber unterschiedliche mittlere Flüsse. Diese Darstellung in Tabelle 3 läßt keine Aussage zu über den lokalen Fluß in den verschiedenen Gewebesorten. Über die Flußverteilung entlang eines Stichkanals kann nur die histologische Korrelation von Messung und Meßort Auskunft geben. An einem Beispiel wurde der Stichkanal histologisch rekonstruiert und die gemessenen Flüsse ihren Meßorten im Gewebe zugeordnet. Die Zuordnung der Einzelmessungen gelang in diesem Falle besser als bei der Zuordnung der Gewebesauerstoffpartialdruckwerte zu ihrem Meßort, weil man anhand hoher oder niedrigerer Flüsse auf größere oder kleinere Gefäße schließen konnte, die dann zur Orientierung und zur Rekonstruktion als Leitstrukturen verwandt wurden. In der Abbildung 25 ist die Stichkanalrekonstruktion des Glomus 129 (siehe auch Tabelle 3) dargestellt.

Abbildung 25 Korrelation zwischen dem lokalen Fluß und dem Gewebe im Kaninchenglomus

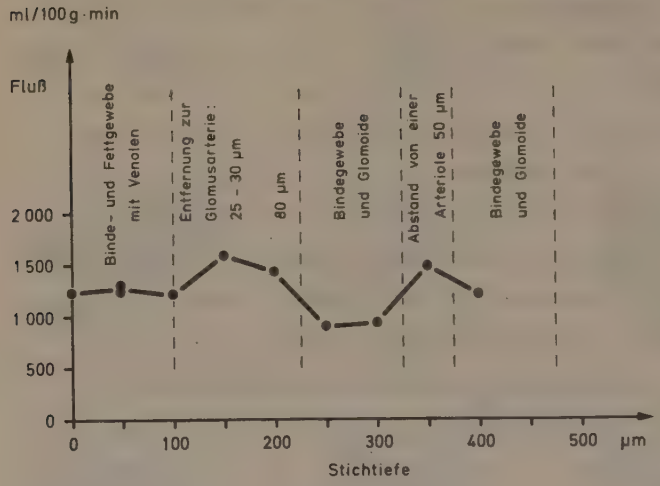


Abbildung 25

Zuordnung von Gewebe und Fluß in einem Kaninchenglomus

Für dieses Glomus sind hohe Flüsse in allen Gewebsbezirken charakteristisch. Die peripheren bindegewebigen Gewebsbezirke zeigen im allgemeinen gegenüber den Glomusgewebsbezirken erhöhte Flüsse und daß sie reich an Venolen sind. In Arterien, Arteriolen und in der Nähe (bis ca. 50 µm) dieser Gefäße findet man stark erhöhte Flüsse. Das Glomus 129 zeigt einen mittleren Fluß, der dem mittleren Fluß von 199 Einzelmessungen entspricht. Die Elektrode verlief in diesem Fall mehr zentral und endete nach Durchdringen von Bindegewebe und Fettgewebe, der Glomusarterie

sowie Glomoiden im Bindegewebe innerhalb des Glomus zwischen den Glomoiden.
Aus diesem Beispiel läßt sich erkennen, daß in den verschiedenen Gewebesorten sich auch ein unterschiedliches Flußverhalten zeigt. Die niedrigsten Flüsse sind im Glomusgewebe zu finden, höhere Flüsse im Binde- und Fettgewebe, weil hier Venolen häufig sind, und die höchsten Flüsse kann man erwartungsgemäß in Arterien oder Arteriennähe messen.

3. Durchblutungsgröße und Struktur im Kaninchenglomus

Auch in dieser Gruppe der Untersuchungen am Kaninchenglomus wurde nach ähnlichen Merkmalen Ausschau gehalten, wie sie schon in den vorangegangenen Kapiteln dargelegt wurden.
Neben dem Erhaltungszustand war der Strukturaufbau wichtig. Für die Erhaltung des Glomusgewebes nach dem physiologischen Experiment gilt das gleiche wie im vorangegangenen Kapitel. Auch hier sind die Präparate nach der Wasserstoff-Clearance acidophil.
Nur der Nachweis und nicht der Verlauf von Defektstellen, die durch die Elektroden verursacht wurden, war in diesem Zusammenhang von Interesse. Da die Elektroden immer während der Messungen am gleichen Ort im Gewebe blieben, hinterließen sie auch im eigentlichen Meßbereich keinen Stichkanal, sondern nur relativ eng umgrenzte Defektstellen. Die halbschematischen Glomusbilder zu der Tabelle 4 weisen noch zusätzlich auf die große Variabilität der Kaninchenglomera hin. Auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen histologischen Schnittführung kann man doch die prinzipiellen Grundmerkmale erkennen, wie z. B. Aggregation des spezifischen Glomusgewebes, Lage des

Glomus in einer bestimmten Gewebesorte sowie die Beziehung zu großen Arterien.

Die im Kapitel III 3. c) dargelegten Versuche wurden hier mit ihrem morphologischen Substrat verglichen. Die Beziehungen in Abbildung 20 und Abbildung 21 spiegeln sich im histologischen Bild nicht wider. Morphologische Gemeinsamkeiten bei schwacher Vergrößerung im Lichtmikroskop lassen keine Aussage über das Flußverhalten bei sich änderndem Blutdruck zu. Für die verschiedenen Fluß/Blutdruck-Beziehungen (siehe Abbildung 20, 21) konnten im histologischen Bild keine charakteristischen Befunde erhoben werden, wie z. B. ein ähnlicher Gefäßaufbau. Die Tabelle 4 gibt einen summarischen Überblick über die Flußbereiche bei den verschiedenen Glomera. Darüber hinaus sind wie in den anderen Tabellen die doppelten Halbachsen an den Stellen der maximalen Ausdehnung zu entnehmen sowie die Glomusvolumina.

Tabelle 4

Daten der Glomera aus den Versuchen zur Blutdruck-abhängigkeit des Flusses

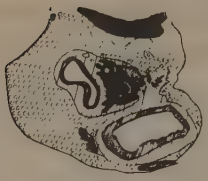
Glomus Nr.		144	145	147	149	157	158	243
Halb-achsen [µm]	2a	770	960	920	910	870	750	630
	2b	1 100	850	1 100	1 295	980	840	630
	2c	750	800	1 570	1 130	1 270	690	1 080
Volumen [mm^3] $V = \frac{4}{3} \pi \cdot a \cdot b \cdot c$		0,3327	0,3419	0,8322	0,7508	0,5671	0,2277	0,2963
Fluß bei variiertem Blutdruck [ml/100 g · min]		445 - 2 590	114 - 701	825 - 7 561	117 - 1 632	485 - 1 482	422 - 1 292	452 - 695

Tabelle 4

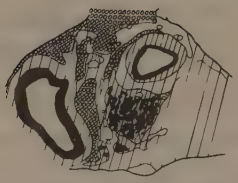
Daten der Glomera aus den Versuchen zur Blutdruckabhängigkeit des Flusses

Die zu der Tabelle gehörigen Glomusschemata zeigen die Stellen der größten Ausdehnung des Glomus parallel zur Schnittebene. Sie informieren außerdem über die Verwachsung des Glomusgewebes mit dem Nachbargewebe und den Arterien und geben Aufschlüsse über den Auflockerungsgrad des spezifischen Glomusgewebes.

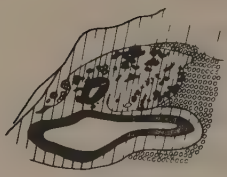
Glomera zu Tabelle 4



144



145



147

149

157

158

243

Glomusgewebe

Bindegewebe

Fettgewebe

Nervengewebe

1mm

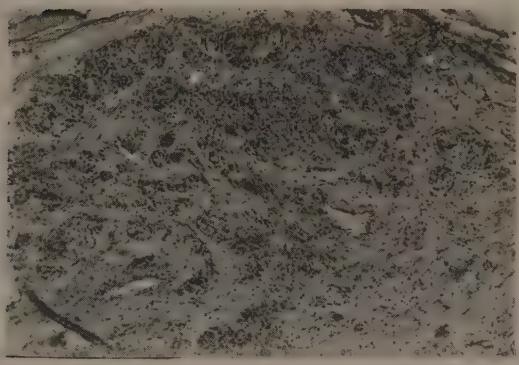
4. Strukturmerkmale des Kaninchenglomus

Die Aussagekraft der durchgeführten physiologischen Experimente war unter anderem auch vom Erhaltungszustand der Glomera abhängig. Für die Korrelation von Meßwert und Meßort im Glomusgewebe war die Festlegung von fortlaufenden Defektstellen bzw. dem Stichkanal wichtig. Das Ausmaß der Gewebetraumatisierung durch die Stichelektroden war in der Regel am Meßort selbst sehr gering. Dort verursachten die Elektroden Defektareale mit einem Durchmesser, der unter 5 µm lag. Durch den sich erweiternden Elektrodenschaft aber werden die Stichstellen oder Stichkanäle beträchtlich aufgeweitet, und ihr Durchmesser erweitert sich dann um das Fünf- bis Zehnfache. Das ergibt zusätzliche Schwierigkeiten bei der Korrelation der Meßwerte zu Ihrem Ort im Gewebe. Während man bei den Glomera aus Versuchen zur Gewebesauerstoffpartialdruckmessung (Kapitel III 1.) nur relativ geringe Gewebeschädigungen feststellen konnte (im Vergleich zu Glomera, an denen keine Messungen erfolgten), findet man bei den Glomera aus den Flußmessungen (Kapitel III 3.) oft eine starke Acidophilie. Das Ausmaß der Acidophilie nimmt in grober Annäherung mit der Anzahl der Wasserstoffinjektionen zu. Die mittlere Anzahl der Wasserstoff-Slug-Injections wurde daher auf ca. 17 beschränkt. Durch die an den Glomera vorgenommenen Experimente wurde jedoch der strukturelle Zusammenhalt und Aufbau nicht beeinträchtigt. Die Beurteilung der strukturellen Besonderheiten eines Glomus konnte in jedem Fall vorgenommen werden. Im Vordergrund stand die Beurteilung des spezifischen Glomusgewebes. Das spezifische Glomusgewebe, das aus Zusammenballungen typischer Zellhaufen besteht, läßt sich

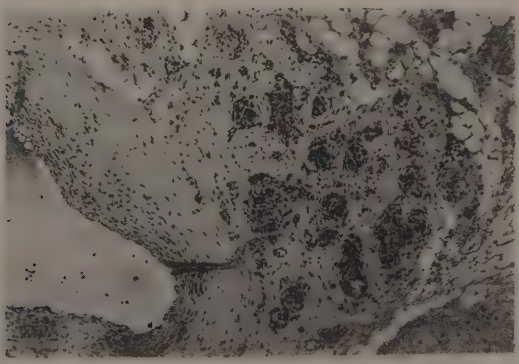
schon bei schwacher lichtmikroskopischer Vergrößerung erkennen. Die Zellhaufen grenzen sich vom umgebenden Gewebe ab und bilden sogenannte Glomoide, die ihrerseits zu multiplen Glomoiden zusammengelagert sein können (59, 88). Die Glomoide setzen sich aus den Typ-I- und Typ-II-Zellen zusammen. Nach dem Grad, wie die multiplen Glomoide auseinandergerückt sind, unterscheidet man kompakte, aufgelockerte und disseminierte Glomera. Die Lücken zwischen den multiplen Glomoiden werden im allgemeinen von Bindegewebe ausgefüllt. Daraus ergibt sich ein mehr oder weniger großer Bindegewebeanteil innerhalb des Glomus. Als Beispiel für verschiedene Auflockerungsgrade sollen die in der Abbildung 26 festgehaltenen Fotografien dreier Glomera dienen.

G ... Glomoid
N ... Nervengewebe
(Sinusnerv)
A ... Arterie
V ... Vene
F ... Fettgewebe

Glomus 105



Glomus 110



Glomus 116

Abbildung 26
3 Glomera unterschiedlichen Auflockerungsgrades
(1 cm = 100/um)

Die Fotografien der histologischen Schnitte zeigen deutlich den unterschiedlich hohen Bindegewebeanteil in den einzelnen Glomera. Im Bild des Glomus 105 liegt das Glomusareal in dem Bindegewebsareal, das von der Arteria carotis interna gebildet wird. Dieses Areal ist nur schwach von Fettgewebe durchsetzt. Im rechten Teil des Glomusareals ist die das Glomus versorgende Arterie zu erkennen. Ihre Längsausdehnung beträgt in diesem Bild etwa 120 µm. Die multiplen Glomoide stehen weit auseinander. Der Bindegewebeanteil ist also hoch.
Im Glomus 110 scheinen die multiplen Glomoide zum Rand hin zusammengerückt und einen Schirm zu bilden (88). Neben der Glomusarterie sind noch zwei weitere Gefäße zu erkennen, die zusammen mit der Glomusarterie die Spitzen eines gleichschenkligen Dreiecks bilden. Der Sinusnerv (oder ein Teil desselben) umfaßt von unten rechts das Glomusgebiet. Mehr zum Zentrum ist dieses Glomus stärker verdichtet als seine unteren randständigen Teile, die einen hohen Bindegewebeanteil aufweisen. Links und oberhalb des Glomus findet man Fettgewebe.
Im Glomus 116 finden wir ein Beispiel für die innige Verwachsung des Glomusgewebes mit der Adventitia eines großen arteriellen Gefäßes (wahrscheinlich die Arteria carotis interna). Von Fettgewebe eingerahmt wirkt das Glomus kompakt. Dieses Glomus ist ein Beispiel für die scharfe Abgrenzung des Glomusgewebes vom umgebenden Gewebe. Aber der Bindegewebeanteil ist in diesem Glomus relativ hoch und die Glomoide sind durch dicke Bindegewebsstränge voneinander getrennt. Durch die von den anderen Glomera 105 und 110 unterschiedliche Färbetechnik im Glomus 116 wirken seine Glomoide dunkler als die in den obigen Glomera.

Die Darstellungen der Glomera in den Schemata zu den Tabellen 2, 3 und 4 wurden mit einem Leitz-Zeichengerät zum Laborlux-Mikroskop schematisch dargestellt. Es wurde bei den Darstellungen nicht so sehr Wert gelegt auf eine feinhistologische Darstellung, sondern vielmehr auf die Beziehung der Glomera zum umgebenden Gewebe und Gefäßen sowie der Auflockerungsgrad der Glomoide. Unter schwacher, lichtmikroskopischer Vergrößerung (100- bis 200fach) können die Glomera in Gruppen zusammengefaßt werden. Gemeinsam ist allen Glomera, daß sie sich an die großen Arterien der Carotisbifurkation anschmiegen und mit ihnen zum Teil gleichsam verwachsen sind.

Die erste Gruppe der Glomera ist zu mehr als der Hälfte von Fettgewebe umgeben und kann durch dieses Merkmal zusammengefaßt werden: Es sind dies die Glomera 109, 125, 136, 137, 140, 142, 144 und 149.

Die zweite Gruppe ist sowohl von Fett- als auch von Bindegewebe umgeben. Es sind dies die Glomera 115, 120, 121, 129, 132, 147, 157 und 158.

In der dritten Glomusgruppe sind die Glomera zusammengefaßt, die überwiegend von Bindegewebe umgeben sind. Es sind dies die Glomera 101, 105, 106, 107, 110, 114, 116, 119, 145 und 243.

Innerhalb dieser Gruppen finden sich noch die verschiedensten Formen der Abgrenzung des Glomusgewebes vom umgebenden Gewebe. In der ersten Gruppe sind die Glomera 109, 125, 136, 137, 142, 144 und 149 scharf vom umgebenden Gewebe abgegrenzt, das Glomus 140 aber nicht.

Abgegrenzt sind in der zweiten Gruppe die Glomera 115, 121, 132, 147, 157, die Glomera 120, 129 und 158 dagegen nicht.

In der dritten Gruppe können noch die Glomera 101, 106, 107, 110, 116, 119 und 145 unter dem Aspekt der Abgrenzung zusammengefaßt werden. Die Glomera 105, 114 und 243 fallen nicht in diese Untergruppe.

Die Schemata der Glomera 101, 105, 109, 110, 116, 121, 129, 132, 136, 137, 142, 144, 145, 149, 157 und 158 enthalten unberücksichtigt ihrer Zugehörigkeit zu einer der obengenannten Gruppen noch Nervengewebe, das entweder vom Sinusnerven stammt oder gar Teil der dichtbenachbarten sympathischen und parasympathischen Ganglien sein kann.

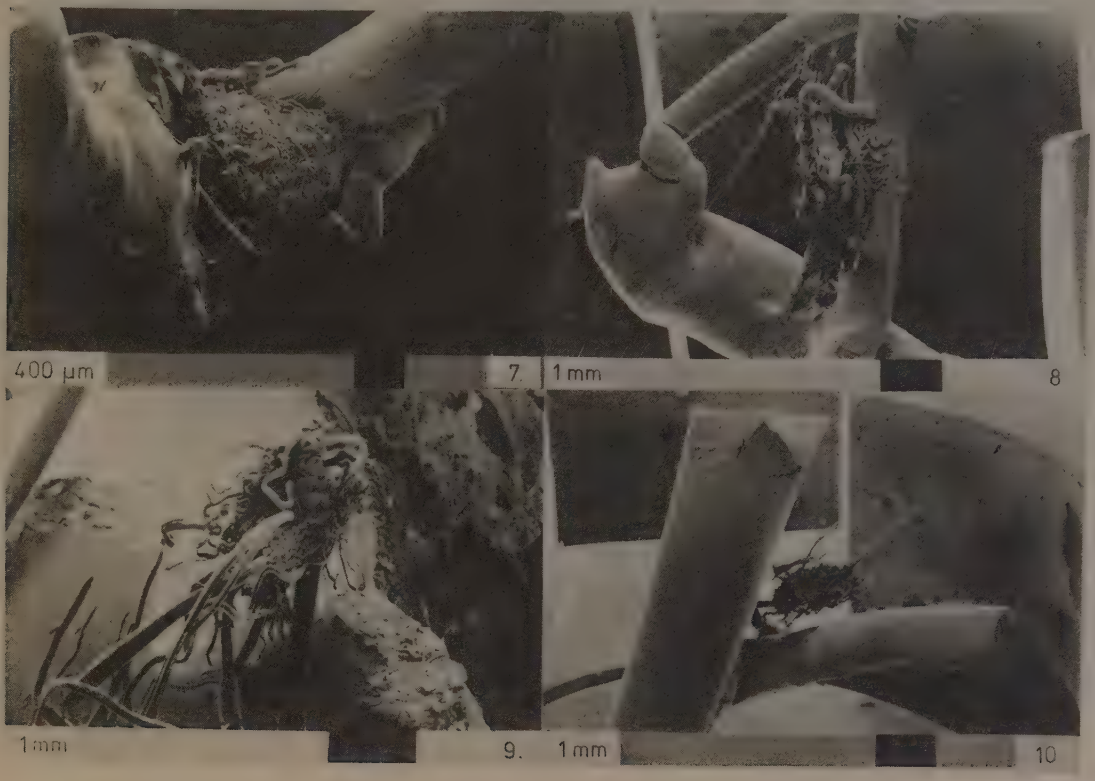
5. Die Darstellung der Gefäßstrukturen des Glomus caroticum des Kaninchens mit Hilfe der Technovit-Methode

Die Technovit-Methode ist ein Verfahren, mit dem es möglich ist, durch Injektion eines Kunstharzes als Reaktionsgemisch in die Blutbahn feinste Gefäße und Kapillaren darzustellen.
Diese Methode wurde zur dreidimensionalen Darstellung des Gefäßknäuels des Carotiskörpers verwandt (siehe II 1. - 6.). Die fertigen Präparate konnten durch Aufdampfen von Kohle und Gold oder Platin im Rasterelektronenmikroskop sichtbar gemacht werden. Die im Rasterelektronenmikroskop erzeugten Bilder wurden abfotografiert. Die Gefäßverläufe konnten bei unterschiedlichen Vergrößerungen dargestellt und verfolgt werden. Anhand einer anderen Methode als der histologischen Schnittechnik, die primär nur eine zweidimensionale Aussage über Gefäße und Gewebe gibt, sollten hier die Gefäßverläufe und arteriellen Versorgungen des Glomus caroticum des Kaninchens dreidimensional dargestellt werden. Diese Darstellungsweise soll in diesem Zusammenhang zur Demonstration der Vielgestaltigkeit des Glomus caroticum des Kaninchens dienen. Daher sind auch nur Übersichtsbilder der Gefäßknäuel bei einer mehr oder weniger schwachen Vergrößerung dargestellt. Die Tafeln 1, 2 und 3 zeigen insgesamt 14 verschiedene Glomera. Bei den dargestellten Glomera läßt sich wie im histologischen Bild ihre mehr oder weniger enge Nachbarschaft zu großen arteriellen Gefäßen erkennen. An einigen Exemplaren (1, 2, 6, 12) sieht man, daß die Glomusarterie sich vor ihrer Einmündung in das Glomus aufzweigt und lange Kanäle am Glomus vorbeischickt. An anderen Ausgußmodellen ist dieses nicht zu sehen. Die Glomusarterie entspringt in den obengenannten Fällen aus der Arteria carotis interna. Man findet aber

auch andere arterielle Versorgungstypen. Es lassen sich z. B. an einem Fall zwei Glomusarterien erkennen, die hier nicht aus der Arteria carotis interna entspringen, sondern ihren Ursprung in einem Ast der Arteria occipitalis haben (Glomus 6).
An den anderen Typen kann man die arterielle Versorgung nicht erkennen, da ihr Verwachsungsgrad mit der Arteria carotis interna sehr hoch ist (Glomus 3, 7 und 8). Bei den meisten Carotiskörpern ließ sich das mächtige venöse Drainage-System darstellen. Besonders auffällig ist dieses System am Glomus 9 (Tafel 2) zu sehen. Es wechseln sich hier wellenförmige Gefäße mit geraden gestreckten Kanälen ab. Die Darstellung der Kapillaren ist in diesem Beispiel nicht so deutlich wie z. B. in Glomus 11 und 13. Am Glomus 4 (Tafel 1) läßt sich das venöse System am sinnfälligsten demonstrieren. Gleichsam aus der Tiefe kommend ziehen diese großen venösen Gefäße, deren Durchmesser ca. 1/7 des größten Glomusdurchmessers ausmacht, zu dem Ganglion nodosum und dem Ganglion cervicale superior (31). Ein ebenfalls mächtiges venöses System hat das Glomus 3 (Tafel 1) entwickelt, und das Glomus caroticum liegt hier sehr dicht an der Arteria carotis interna an und schmiegt sich mit seinem arteriellen Ursprung in die Carotisbifurkation. Besonders schön ist am Glomusmodell 12 (Tafel 3) der Ursprung der Glomusarterie aus der Arteria carotis interna zu erkennen (siehe auch Abbildung 22). Man sieht an diesem Glomus, wie sich der gemeinsame Abgang der Glomusarterie aufzweigt, wobei zwei Kanäle am Glomus vorbeiführen und zwei oder drei Kanäle ins Glomus einmünden.

Tafel 1

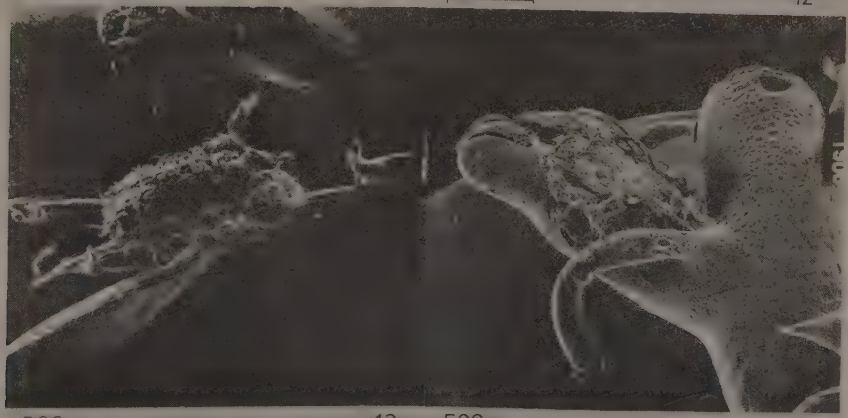
Tafel 2



Tafel 3

250 µm 11.

500 µm 12



500 µm 13. 500 µm 14.

V DISKUSSION

1. Fehlermöglichkeiten bei den Messungen mit Stichelektroden

Die Messungen mit Mikroplatinelektroden lassen bisher als einzige Methode eine Aussage über lokale Sauerstoffdrucke oder Flüsse im Gewebe zu (70). Neben diesem nicht zu übersehenden Vorteil treten einige Nachteile auf, die in der Folge diskutiert werden sollen. Wegen ihres gemeinsamen Aufbaus brauchen die Eigenschaften von Sauerstoff- und Wasserstoffelektrode nicht getrennt behandelt zu werden. Das polarographische Plateau ist bei den außerordentlich dünnen Elektroden oft nicht ganz deutlich ausgeprägt, so daß man in solchen Fällen mit einer sehr konstanten Spannung arbeiten muß. Die polarographische Spannungsquelle war ein stabilisiertes Batterie-Spannungsgerät (siehe II 4. a_1 - a_2, 8), welches es ermöglichte auch bei nicht stark ausgeprägten polarographischen Plateaus zu messen. Der polarographische Strom wurde über ein Nanoampèremeter gemessen, dessen Instrumentenfehler im Nanoampèrebereich 2,5 % war.
Abhängig von der Membrandicke an der Elektrodenspitze zeigte die Elektrode im Eichgefäß ein Überschwingverhalten, wenn eine starke Durchmischung der Eichlösung stattfand. Die Konvektionsempfindlichkeit, als Rührreffekt bezeichnet, kann im Eichgefäß bestimmt werden und sollte nur bis ca. 5 % des Gesamtausschlages (N_2 - Luft) ausmachen. Der Rührreffekt wird stark beeinflußt, wenn die Polystyrolmembran an einer Stelle gerissen oder abgestreift ist. Stellt man einen starken Rührreffekt fest, so kann dieser in der Regel durch Eintauchen der trockenen Elektrodenspitze in eine 5 %ige Polystyrol-Lösung behoben werden. Durch anschließendes

Trocknen der Elektrode bildet sich eine neue Polystyrolmembran. Für die Messungen im Gewebe wurden Elektroden verwandt, deren Rühreffekt um 5 % oder tiefer lag. Neben der Verminderung des Rühreffektes hatte die Polystyrolmembran einen zusätzlichen Effekt auf die Einstellzeit (T 90, siehe II 4. a_3, Abbildung M_5). Die Einstellzeit nimmt quadratisch zu bei linearer Zunahme der Membrandicke (43). Unter den Versuchsbedingungen, die der Arbeit zugrunde liegen, lag die Einstellzeit zwischen 0,4 und 1,3 Sekunden.

Beim Einstechen ins Gewebe und der anschließenden Messung können Fehler auftreten, die sich im Eichgefäß nicht auswirken. Zum Beispiel wirkt sich der Sauerstoffeigenverbrauch der Elektrode bzw. der Wasserstoffeigenverbrauch auf die Messung im Eichgefäß nicht aus, da immer ein genügend großer Stofftransport zur Elektrode durch Konvektion stattfindet. Im Gewebe dagegen gelangt der Indikator (Sauerstoff oder Wasserstoff) überwiegend durch Diffusion zur Elektrode. Hat diese einen hohen Eigenverbrauch, so kann z. B. ein tiefer Sauerstoffpartialdruck vorgetäuscht werden (42, 43). Der Eigenverbrauch, der in der Tabelle T_1 angegeben ist, führt aber zu einem Fehler, der sowohl für Po_2- als auch für pH_2-Elektroden vernachlässigbar klein ist. Das Langzeitverhalten der verwendeten Elektroden ist durch ihre Drift bestimmt. Die Drift bedeutet eine mit der Meßdauer abnehmende Empfindlichkeit der Elektroden. Die eingesetzten Elektroden hatten eine Drift, die um 5 %/h lag (siehe Tabelle T_1). Die Drift wurde durch Zwischen- und Nacheichungen ermittelt und die Meßwerte dann entsprechend korrigiert.

Der größte Einfluß auf die Meßgenauigkeit wird durch den Einstichvorgang selbst verursacht. Dringt die Elektrode ins Gewebe, so kann sie Gewebeschichten vor sich herschieben, die dann

immer stärker zusammengedrückt werden, ohne durchstochen zu werden. Die Gewebsschichten vor der Elektrode wirken sich dann wie zusätzliche Membranen an der Elektrode aus und verlängern somit die Einstellzeit sehr stark. Der Abdrückeffekt kann durch eine besondere Einstichtechnik vermieden oder stark vermindert werden. Man muß dazu zunächst schnell und tiefer ins Gewebe einstechen als man nachher messen will. Durch schnelle Sauerstoffgaben kann man kontrollieren, ob die Antwort der Elektrode (Po_2) ebenso schnell ist oder ob ein langsames und stetiges Ansteigen des Gewebesauerstoffpartialdrucks registriert wird. Ist dies der Fall, so liegt sicher ein Abdrückeffekt vor, und die Elektrode muß in eine neue Position gebracht werden. Neben der Wirkung des abgedrückten Gewebes als zusätzliche Membran ist noch zu bedenken, daß der Gewebesauerstoffpartialdruck sinken kann, wenn das Gewebe nicht mehr oder nur schlecht mit Sauerstoff versorgt wird. Durch den auftretenden Druck können Gefäße verschlossen werden, und es kann so lokal zu einer Ischämie kommen. Das nichtdurchblutete Gewebe würde den noch vorhandenen Sauerstoff verbrauchen, und ein sehr niedriger Gewebesauerstoffpartialdruck wäre die Folge. Ein Abdrückeffekt bei der wasserstoffempfindlichen Elektrode hätte zur Folge, daß der Wasserstoff nach einer Stoßinjektion nur durch Diffusion zur Elektrode gelangt und die gemessenen Flüsse sehr niedrig sind im Vergleich zu den hohen Flüssen, die im Glomus vorkommen. Der Anteil der Diffusion am mittleren Fluß durch das Glomus von 1250 ml/100 g . min ist ungefähr 10 % (98, 99, 100).

Die Vermeidung des obenerwähnten Abdrückeffekts geht parallel mit dem Einstechen in das Glomus. Beim Vorfahren der Elektrode ins Gewebe ist auch unter mikroskopischer Kontrolle nicht ein-

deutig festzulegen, in welchem Gewebe der Glomusregion sich die Elektrode befindet. Darüber hinaus ist auch nicht sicher, ob die Elektrodenspitze durch Leitstrukturen im Glomusgewebe geführt wird (z. B. Collagenfasern) und dadurch keine statistische Verteilung der Messungen mehr stattfindet. Die Rigidität der Elektroden (Platin und Glas bilden eine sehr starre Einheit) machte es aber möglich, mehr oder weniger gleichmäßig in das zentrale Glomusgewebe vorzudringen. Die histologische Kontrolle zeigte wohl, daß der Verlauf des Stichkanals nicht geradlinig ist, daß aber ein mehr oder weniger stetiges Eindringen in das Glomus möglich ist. Bei der Katze zeigte sich, daß man mit Elektroden, die weicher sind als die Platinelektroden häufiger im oberflächlichen Bindegewebe des Glomus mißt als im spezifischen Glomusgewebe. Die Messungen mit Elektroden aus Woods-Metall (W. J. Whalen, P. Nair: Microelectrode measurements of tissue Po_2 in the carotid body of the cat, in: Oxygen Supply. Edited by M. Kessler, D. F. Bruley, L. C. Clark, Jr., D. W. Lübbers, I. A. Silver, J. Strauss, Verlag Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1973) zeigten systematisch höhere Gewebesauerstoffpartialdruckwerte als die Messungen mit Platinelektroden.

Platinelektroden können trotz ihrer Rigidität nur selten die sehr festen Gefäßwandungen von Arterien oder Arteriolen durchdringen. Nach dem histologischen Bild scheint es so, als ob die Gefäße im Gefäßbett verschoben werden und die Elektrodenspitze an ihnen vorbeigleitet. In einem Fall war es möglich, eine Arterienwand zu durchdringen, im Gefäßlumen die erwarteten hohen Sauerstoffpartialdruckwerte zu messen und in die benachbarte Gefäßwand wieder einzudringen. Dort sind niedrige Gewebesauerstoffpartialdrucke zu finden. Es zeigte sich auch, daß hier

eine recht gute Korrelation des Meßwertes zum Meßort möglich war. Die Registrierung zeigt auch, daß selbst in der dicht strukturierten Arterienwand kein Abdrückeffekt stattfindet. Die Antwort der Elektrode auf eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes in der Atemluft war sehr schnell (Anstieg des Gewebesauerstoffpartialdrucks zwischen 130/um und 140/um bzw. 140/um und 150/um ist die Reaktion auf Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks in der Atemluft). In der Abbildung 27 ist die geschilderte Messung dargestellt.

Abbildung 27

PO_2-Messung in einer Arterie

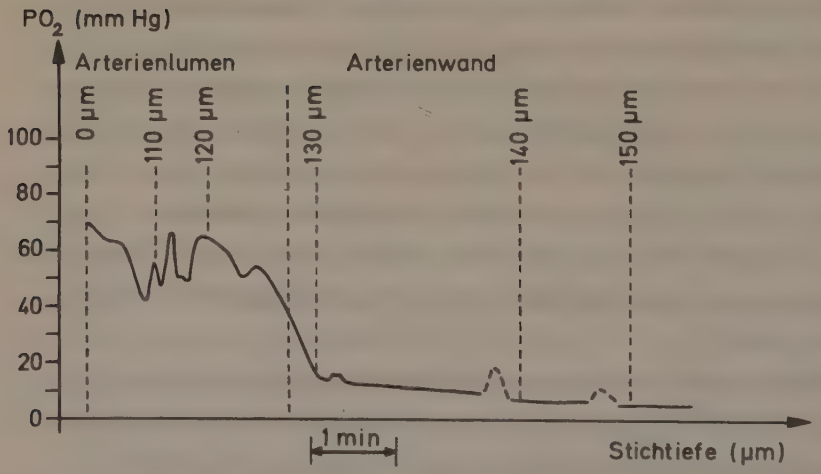


Abbildung 27

Messung des Sauerstoffpartialdrucks in einer Arterie

Die Zuordnung der gemessenen Werte zum Gewebe machte eine sorgfältige histologische Analyse der Stichkanäle notwendig. Die durch die Elektroden entstandenen Defektstellen stellten sich recht unterschiedlich dar, je nach der Färbetechnik, die angewandt wurde (II 5.). Eine große Schwierigkeit war die Beurteilung von Defektstellen, die vor der Präparation entstanden und solchen, die durch die Präparation entstanden sind. Defektstellen, die durch Elektrodeneinstiche verursacht wurden, sollten über eine Serie von Schnitten zu verfolgen sein, um als Stichkanal angesprochen werden zu können. Waren diese Defektstellen z. B. durch das Mikrotommesser verursacht, so fiel die Regelmäßigkeit der Defektstellen auf, die praktisch sich wie mit dem Lineal gezogen durch die Schnitte fortsetzten. In solchen Fällen waren auch die typischen Merkmale eines Stichkanals nicht zu finden. Solche Merkmale sind z. B. Granulocytenansammlungen und/oder Plasmaeinströmungen. Der Stichkanal ist im oberen Ende auch häufig etwas erweitert, weil er von dem dicker werdenden Schaft der Elektrode auseinandergedrückt wird. Außerdem können geringe Organbewegungen, die unter den Versuchsbedingungen unvermeidbar sind, eine zusätzliche Erweiterung verursachen. Die Stichkanäle konnten durch die Halmi- oder Masson-Goldner-Färbung am sinnfälligsten dargestellt werden. Sie hoben sich oft gelblich vom umgebenden Binde- und Glomusgewebe ab. Mit den anderen Färbetechniken war die Anfärbbarkeit des Glomusgewebes entlang des Stichkanals oft ebenfalls verschieden vom umgebenden Gewebe.

Die größe Schwierigkeit trat auf wegen der Unsicherheit der Beurteilung des Endes des Stichkanals. Es war nicht eindeutig festzulegen und schwankte in günstigen Fällen um $\pm$ 30 µm.

Eine Schrumpfung des Gewebes durch die histologische Aufarbeitung lag in der Größenordnung von 15 %. Leichter fiel die Zuordnung der lokalen Flüsse zum Meßort im Gewebe, weil das Vorhandensein von Gefäßen mit einer Flußerhöhung verbunden ist. Bei den Flußmessungen wurde neben der Schädigung des Gewebsbezirkes um den Stichkanal durch die Wasserstoffinjektion das gesamte Glomus in Mitleidenschaft gezogen. Die Glomera zeigten stark acidophile Färbungseigenschaften. Dabei konnten graduelle Unterschiede im Erhaltungszustand des Glomusgewebes gefunden werden, je nachdem wie häufig bei dem jeweiligen Glomus die Wasserstoff-Slug-Injection vorgenommen wurde. Zwischen 10 und 20 Wasserstoffinjektionen schädigten das Glomusgewebe in noch vertretbarem Maße, 20 - 30 Injektionen dagegen sehr. Einen Einfluß auf den Erhaltungszustand des Gewebes hatten auch die Längen der Pausen zwischen den einzelnen Einspritzvorgängen. Bei den Flußmessungen in unterschiedlicher Stichtiefe sowie bei den Messungen bei variiertem Blutdruck wurde daher ein Kompromiß zwischen der Häufigkeit der Injektionen und der Pausenlänge zwischen den Injektionen geschlossen. Es wurden im Mittel 17 Wasserstoffclearancekurven pro Glomus gemessen bei einer Versuchsdauer von 2- 3 Stunden. Nach dem histologischen Erscheinungsbild war der Erhaltungszustand solcher Glomera ausreichend. Molekularer Wasserstoff scheint sich im Glomusgewebe nicht vollkommen inert zu verhalten, so daß eine Beeinträchtigung des funktionellen Zustandes des Glomus zu befürchten ist, wenn über 10 Wasserstoffclearancemessungen pro Organ durchgeführt werden. Die Struktur der Gefäße jedoch ist gut erhalten, so daß man annehmen kann, daß durch die Flußmessungen in unterschiedlichen Stichtiefen und die Flußmessungen bei variiertem Blutdruck eine Aussage über das Flußverhalten des Organs möglich ist.

Der Zusammenhalt des funktionellen Glomusgewebes war in den vorliegenden Fällen vollständig intakt. Die grobstrukturellen Merkmale, die in den Tabellen 2 - 4 dargestellt sind, waren den histologischen Präparaten immer zu entnehmen.
Die Kontrolle der Flüsse, die durch die H_2-Clearance erhalten wurden, erfolgte durch Auswiegen des Effluats großer Venen, die z. B. zum Ganglion cervicale superior oder Ganglion nodosum ziehen. Die Effluate entsprachen den mittleren Flüssen pro Zeit und Glomus, die mit der H_2-Clearancetechnik erhalten werden konnten (siehe Abbildung 14 und 15).
Clearancemessungen, die an einer Stelle im Gewebe mehrfach erfolgten, zeigten mittlere Abweichungen von $\pm$ 130 ml/100 g . min.

2. Orte niedrigen Gewebesauerstoffpartialdruckes im Glomus caroticum des Kaninchens in ihrer Bedeutung für die Chemorezeption

Orte niedrigen Gewebesauerstoffpartialdruckes findet man sowohl im Katzenglomus als auch im Kaninchenglomus (4, 6, 16). Das Zustandekommen dieser niedrigen Sauerstoffpartialdrucke wird durch verschiedene Faktoren begünstigt. Die meisten der Faktoren treffen sowohl für das Kaninchen- als auch für das Katzenglomus zu. Schon in der Einleitung wurde darauf hingewiesen, daß das Glomus im Normalzustand, wenn es nich anoxisch wird, von Plasma durchströmt wird, welches kaum oder keine Erythrocyten enthält (9, 10). "Plasma Skimming" wurde zuerst von Pappenheimer und Kinter für die Niere vermutet (79).
Die Sauerstoffversorgung des Glomus caroticum war in den vorliegenden Untersuchungen nie in einem kritischen Bereich. Das konnte durch Registrierung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes mit der Katheterelektrode (76) und dem Combi-Analysator (41, 71) gezeigt werden. In den gemessenen Sauerstoffpartialdruckbereichen des arteriellen Blutes ist das Hämoglobin fast immer mit Sauerstoff vollgesättigt (13). Die sauerstoffundurchlässige Zone um das Glomus verhindert ein zusätzliches Eindringen von Sauerstoff in das Gewebe, das dadurch seinen Sauerstoffpartialdruck aufrecherhalten kann, unabhängig vom umgebenden Binde- und Fettgewebe, dessen Gewebesauerstoffpartialdruck immer höher ist. Diese sauerstoffundurchlässige Zone verschwindet einige Zeit nach dem Tode der Tiere, und der Sauerstoffpartialdruck des Glomus steigt an, weil jetzt Sauerstoff ins Glomus diffundieren kann. Das Zustandekommen der Zone hängt möglicher-

weise mit zwei Eigenschaften des Glomusgewebes zusammen. Die erste wäre in einem aktiven Beseitigen des Sauerstoffs durch Enzymsysteme zu sehen, die dann entsprechende Zeit nach dem Tode ihre Funktion verlören. Die zweite Eigenschaft ist mehr passiver Natur. Die Sauerstofflöslichkeit in Kollagenfasern ist möglicherweise sehr klein, so daß der Sauerstofftransport in der sauerstoffundurchlässigen Zone entsprechend herabgesetzt ist. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß das Kollagengewebe bzw. seine Bausteine eine sehr niedrige Sauerstofflöslichkeit besitzen (101). Durch Anblasen mit Sauerstoff oder durch Überströmen des Glomus mit sauerstoffgesättigter Ringer-Lösung läßt sich daher keine Höhersättigung des Glomusgewebes mit Sauerstoff erreichen.

Bei dem niedrigen Gewebesauerstoffpartialdruck würde man keine hohen Flüsse im Glomus selbst erwarten. Unter der Voraussetzung aber, daß nur physikalisch gelöster Sauerstoff ins Glomus gelangt (Plasma Skimming) und nicht zusätzlich chemisch gebundener Sauerstoff (HbO_2), kann trotz des hohen Flusses ein niedriger Gewebesauerstoffpartialdruck eingestellt werden. Für diese Abschätzung wurde der von Daly angegebene Sauerstoffverbrauch zugrunde gelegt (32). Darüber hinaus konnte von Purves gefunden werden, daß der Sauerstoffverbrauch mit dem Fluß zunimmt (84). Das würde auch die Konstanthaltung des Gewebesauerstoffpartialdrucks bei verschiedenen Blutdrucken erklären (siehe Abbildung 9), denn im physiologischen Bereich ist in der Narkose der Fluß dem Blutdruck proportional (57, 72, 73).

Sollte der niedrige Gewebesauerstoffpartialdruck im Zusammenhang mit der Funktion des Organs zu sehen sein, so müßte nach Effekten gesucht werden, die auf Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus erfolgten. Bei der Katze konnte von verschiedenen Autoren gezeigt werden, daß es bei einer Senkung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe oder im arteriellen Blut zu einer Aktivierung der Chemorezeptoren kommt (1, 4, 7, 16, 18, 19, 23, 58, 66, 68, 69). Diese Aktivität wird durch den Sinusnerven zum Nervus glossopharyngeus geleitet, und von dort gelangt sie zum Atemzentrum, das dann die Atemreaktion auslöst (58, 75, 94, 95). Die Korrelation der Änderungen der Gewebesauerstoffpartialdrucke im Kaninchenglomus mit der Atemreaktion ist nicht linear. Die Übertragung der Information aus der Gewebesauerstoffpartialdruckänderung geht im einfachsten Fall über hypothetische fünf Stufen (12, 19, 23, 46, 60, 92). Nach afferenten Übertragungen von der Typ-I-Zelle zum Sinusnerven, von dort zum Nervus glossopharyngeus, vom Nervus glossopharyngeus zum Atemzentrum und dann zur Brustmuskulatur bzw. Lunge. Nicht berücksichtigt ist hier die efferente Kontrolle des Glomus caroticum (64, 92).

Bei reichem Sauerstoffangebot kommt es zu einer Atmungssenkung, während bei niedrigem Sauerstoffangebot eine Atmungssteigerung erfolgt, und zwar so lange, bis das Sauerstoffdefizit abgebaut ist. Senkt man aber den Sauerstoffgehalt noch stärker, so strebt das Atemminutenvolumen gegen einen Grenzwert, an dem der Sauerstoffmangel nicht mehr ausgeglichen werden kann (siehe Abbildung 12). Verlängert man den Sauerstoffmangel, so bricht dann schließlich die Atmung zusammen. Nach Untersuchungen von Wiemer et al. soll es im Sauerstoffmangel immer mehr zu einer

Atmungsstimulierung durch die Erregung der Glomera carotica kommen, die beim Kaninchen die wichtigsten peripheren Chemorezeptoren sind. Die Stimulierung durch die zentralen chemosensiblen Areale soll immer stärker in den Hintergrund treten (94, 95, 97). Mit einer Durchtrennung des Sinusnerven müßte dieser Sachverhalt leicht nachzuweisen sein, und eine Atmungssteigerung im Sauerstoffmangel müßte ausbleiben. An drei Kaninchen konnte nachgewiesen werden, daß im Sauerstoffmangel nach Durchschneiden des Sinusnerven keine Atmungssteigerung durch das Glomus caroticum mehr stattfindet.

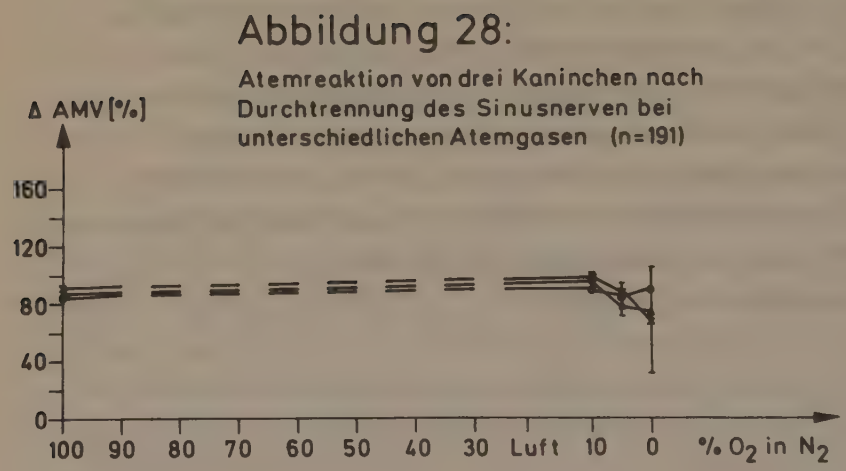


Abbildung 28

Atemreaktion von drei Kaninchen nach Durchtrennung des Sinusnerven

Auf der x-Achse ist die Abnahme der Sauerstoffkonzentration, auf der y-Achse die Änderung der Atmung dargestellt. Läßt man die Sinusnerven intakt, so kommt es stets zu einer Stimulierung der Atmung unter mittlerem Sauerstoffmangel, die bei durchschnittenen Sinusnerven nicht gefunden werden kann. Im schweren Sauerstoffmangel ist kein zusätzlicher Atmungsstimulus zu finden. Von Wiemer et al. wird ein narkoseähnlicher Effekt des Sauerstoffmangels auf zentrale chemorezeptive Areale

diskutiert (95, 94). Die Atemreaktion bei intakten Sinusnerven ist in der Abbildung 29 dargestellt.

Abbildung 29:

Atemreaktion von vier Kaninchen mit intakten Sinusnerven bei unterschiedlichen Atemgasen (n=320)

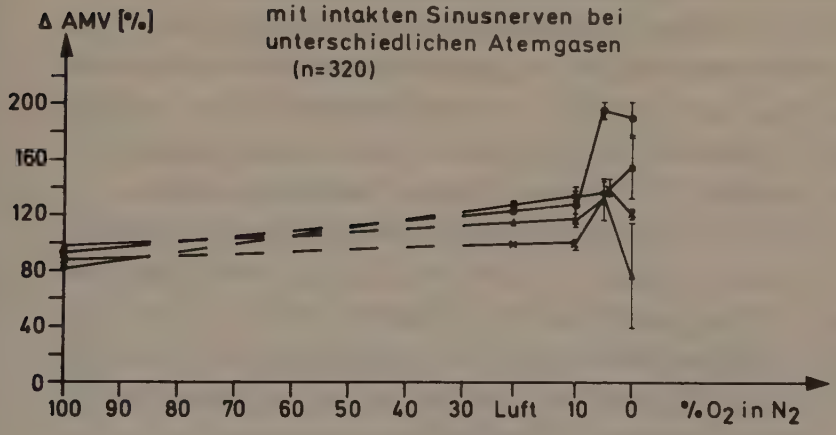


Abbildung 29

Atemreaktion von vier Kaninchen mit intakten Sinusnerven

Vielfach findet man im schweren Sauerstoffmangel auch hier eine Atmungsabnahme. Die Stimulierung der Atmung durch die peripheren Chemorezeptoren kann das Sauerstoffdefizit nicht mehr kompensieren.

Faßt man das Glomus caroticum als primären Sauerstoffrezeptor auf, so wirkt jede Änderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks direkt auf die afferenten Synapsen an den Typ-I-Zellen (23, 46, 48, 92). Gewebesauerstoffpartialdruckänderungen und neuronale Signale wären dann voneinander abhängig (22).

Diese Abhängigkeit kann aber außerhalb des physiologischen Bereiches aufgehoben sein (7, 48). Auch bei den verschiedenen Tierspezies gibt es Unterschiede in dem Antwortverhalten der neuronalen Aktivität des Glomus caroticum auf Sauerstoffpartialdruckänderungen im Gewebe. So reagiert z. B. das Kaninchenglomus empfindlicher auf Gewebesauerstoffpartialdruckänderungen als das Katzenglomus, dessen Gewebesauerstoffpartialdruckverteilung signifikant höher liegt als im Kaninchenglomus. Der schwächere Atemantrieb durch das Glomus im Sauerstoffmangel bei der Katze liegt möglicherweise in seinem höheren Gewebesauerstoffpartialdruck begründet, d. h. es dauert länger, bis mehr Bereiche im Glomus durch eine Hypoxie aktiviert werden (4, 17, 35, 38, 58, 69, 74). Beim Kaninchen, in dessen Glomus schon ein niedriges Gewebesauerstoffpartialdruckniveau eingestellt wurde, kommen die chemosensitiven Bereiche schneller in einen lokalen Sauerstoffmangel und werden durch ihn aktiviert (58, 75, 76, 94, 95, 96, 97). Bei der Katze liegt der mittlere Gewebesauerstoffpartialdruck drei- bis viermal höher als beim Kaninchen. Um den entsprechenden Anteil ist die Atmungsstimulierung durch das Katzenglomus geringer als durch das Kaninchenglomus (18, 38, 51, 53, 54, 55, 76, 97). Darüber hinaus spielt bei der Katze das Kohlendioxid an der peripheren Reflexbildung eine große Rolle und ist aber beim Kaninchen von untergeordneter Bedeutung (17, 38, 40, 46, 48, 51, 52, 53, 55, 58, 77, 78, 94, 95, 96).

Neben der zentralen Kohlendioxidempfindlichkeit chemosensibler Areale im Gehirn (58, 67, 94) scheinen beim Kaninchen auch noch die Aortenglomera für die kohlendioxidabhängige Atmungssteuerung verantwortlich zu sein (77, 78). Die Atmungssteuerung durch das Glomus caroticum dagegen hängt kaum von den Kohlendioxidänderungen im Blut oder in der Atemluft ab.

3. Modellbetrachtung zur Hämodynamik

Mit der Technovit-Methode ist es möglich, Gefäße und Gefäßbäume darzustellen und zum Teil quantitativ auszumessen. Im folgenden wird versucht, aufgrund der so gewonnenen Daten die Veränderungen des hydrostatischen Druckes abzuschätzen.
Die Viskosität des Technovits ist ungefähr um den Faktor 10 höher als die des Blutes, daher muß das Reaktionsgemisch unter Überdruck in die Gefäßbahn eingespritzt werden (82). Der Überdruck muß ca. 100 - 150 mm Hg höher liegen als der Blutdruck des Tieres, um eine befriedigende Füllung des Gefäßknäuels zu gewährleisten. Hierbei kann es aber zu artifiziellen Dehnungen der Gefäße kommen.
Vergleicht man Gefäße der gleichen funktionellen Bedeutung und Größe, die einerseits mit der histologischen Schnittechnik und andererseits mit der Technovit-Methode erhalten werden konnten, so läßt sich sagen, daß Gefäße mit einer gut ausgebildeten Wandung (z. B. Arterien) nicht gedehnt werden, kleinere Gefäße mit schwächeren Wandungen dagegen häufiger gedehnt sind. Die Quantifizierung des Dehnungsfehlers ist noch nicht möglich. Obwohl die Viskosität des Technovit ca. zehnmal höher ist als die des Blutes, kann man mit ihm die Endstrombahn des Glomus caroticum darstellen. Bei hoher Vergrößerung im Rasterelektronenmikroskop findet man zahlreiche Kapillaren, deren Durchmesser unter 10 µm liegen. Auch kann man die charakteristischen Kapillarschlingen der chemorezeptiven Einheiten finden, so wie sie von Seidl (88) mit der histologischen Schnittechnik rekonstruiert wurden. Allerdings läßt sich bei der Technovit-Methode im Gegensatz zur Histologie kein Bezug mehr zum Glomusgewebe herstellen.

Die Anwendung des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes auf die Strömung in den Blutgefäßen des Glomus caroticum ist nur mit der Einschränkung für starre Rohre und laminaren Fluß möglich. Es erlaubt aber eine angenäherte Aussage über den Zusammenhang von Blutfluß und Viskosität. Die Viskosität des Blutes nimmt mit seinem Hämatokrit ab, und der Fluß ist umgekehrt proportional zur Viskosität (dynamische Zähigkeit (93)). Dieser Zusammenhang ist den folgenden Gleichungen zu entnehmen:

$$F = \frac{\pi r^4}{8} \frac{\Delta p}{\eta l}$$

$$F \sim \frac{1}{\eta}$$

F = Fluß
Δp = Druck im Gefäß
η = Viskosität
l = Länge des Gefäßes
r = Gefäßradius

Nach Daten von Pirofsky (in-vivo-Messung mittels Kapillaren (82)) liegt bei einem Hämatokrit von 50 % eine Viskosität von ~ 3 Centipoise vor. Die Viskosität von Plasma aber ist bei 37 °C um den Faktor drei geringer als von Normalblut. Das würde eine Flußerhöhung um den gleichen Faktor bei konstantem Blutdruck bedeuten im Falle eines "Plasma Skimmings".
Untersuchungen von Fahraeus und Lindqvist (34) wiesen ein Phänomen nach, welches in kleinen Gefäßen noch zu einer zusätzlichen Viskositätsabnahme führt. Dieser als Sigma- oder Fahraeus-Lindqvist-Phänomen bezeichnete Vorgang findet in Gefäßen statt, deren Durchmesser kleiner als 800 µm ist. Sogar unabhängig vom Hämatokrit findet man bei abnehmendem Gefäßdurchmesser eine Abnahme der Viskosität.
Bezieht man die obengenannten Fakten in das Hagen-Poiseuillesche Gesetz ein, so kann ein gewisser Anteil der hohen Flüsse durch eine Viskositätsabnahme erklärt werden.

Um abzuschätzen, wie stark der Druckabfall in der arteriellen Strombahn des Glomus caroticum ist, wurden die aus einem Technovit-Glomus-Modell erhaltenen Daten, wie z. B. Gefäßlänge und Gefäßdurchmesser, in das Hagen-Poiseuillesche Gesetz eingesetzt. Als bekannt wurde der Fluß vorausgesetzt, wie er aus den Wasserstoffclearancemessungen erhalten wurde. Es wurde daher ein mittlerer Fluß von 20 µl/min = 0,33 µl/s eingesetzt.
Für die Überlegung zum Druckabfall in den Gefäßen wurden die Abbildungen 22 und 23 herangezogen. In der Abbildung 23 sind die vermessenen Gefäße 1 und 2 aus Abbildung 22 dargestellt.

Abbildung 22

Technovitmodell eines Glomus caroticum mit zwei arteriellen Zuflüssen (1 und 2)

Abbildung 23:
Umrisse der Gefässe des arteriellen Pols des Kaninchenglomus

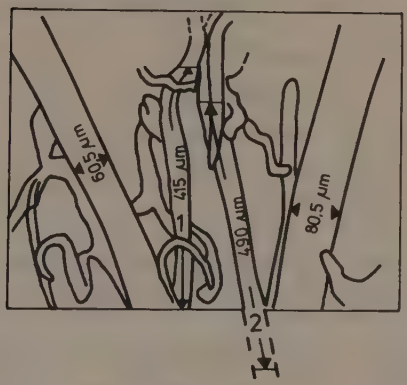


Abbildung 23

Die Gefäße des arteriellen Pols des Glomus aus Abbildung 22. Durchmesser von Gefäß 1 = 28 µm, Durchmesser von Gefäß 2 = 34 µm

Die Volumina der betrachteten Gefäße 1 und 2 verhalten sich wie 1 : 1,7. Teilt man nun bei starren Rohren den Gesamtfluß von 0,3 µl/s anteilmäßig auf die beiden Gefäße auf, so fließen in Gefäß 1 0,122 µl/s und in Gefäß 2 0,208 µl/s. Durch Einsetzen der Flüsse, der Gefäßradien sowie der betrachteten Gefäßlängen läßt sich nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz der Druckabfall Δp in jedem Gefäß abschätzen.

Er ist für Gefäß 1 nach Auflösung der Gleichung

$$F = \frac{\pi r^4}{8\,\eta l}\,\Delta p \qquad \text{nach } \Delta p:$$

$$\Delta p = \frac{F \cdot 8\eta \cdot l}{\pi r^4}$$

$F = 0{,}122 \cdot 10^{-3}\ \frac{cm^3}{s}$

$\eta = 1{,}2$ centipoise $= 0{,}012\ \frac{g}{cm \cdot s}$

$l = 0{,}0415$ cm

$r = 0{,}0014$ cm

$\pi = 3{,}14 \ldots$

Nach Einsetzen der Werte erhält man:

$$\Delta p = \frac{0{,}122 \cdot 10^{-3} \cdot 8 \cdot 0{,}012 \cdot 0{,}0415}{3{,}14 \cdot (0{,}0014)^4}\ \frac{g}{cm\ s^2}\ ;$$

$$= 3{,}729 \cdot 10^4\ \frac{g}{cm\ s^2} = 3{,}729 \cdot 10^4\ \frac{dyn}{cm^2}$$

$1333{,}2237\ \frac{dyn}{cm^2} = 1$ mm Hg : Umrechnungsfaktor.

Die Umrechnung in mm Hg ergibt:

$\underline{\Delta p = 27{,}967 \text{ mm Hg}}$ Druckabfall im Gefäß 1.

Die gleiche Rechenoperation für das Gefäß 2 mit den unten angeführten Werten ergibt:

$F = 0{,}208 \cdot 10^{-3}\ \frac{cm^3}{s}$

$\eta = 1{,}2$ centipoise $= 0{,}012\ \frac{g}{cm \cdot s}$

$l = 0{,}0490$ cm

$r = 0{,}0017$ cm

$\pi = 3{,}14$

$$\Delta p = \frac{0{,}208 \cdot 10^{-3} \cdot 8 \cdot 0{,}012 \cdot 0{,}0490}{3{,}14 \cdot (0{,}0014)^4} \quad \frac{g}{cm\ s^2}$$

$$= 4{,}027 \cdot 10^4 \frac{g}{cm\ s^2} = 3{,}729 \cdot 10^4 \frac{dyn}{cm^2} \text{ /: } 1333{,}2237$$

= 30,205 mm Hg Druckabfall in Gefäß 2

Der Druckabfall in den beiden Glomusarterien 1 und 2 ist etwa gleich groß.

Wie oben erwähnt, liegen die beiden abgemessenen Gefäßstrecken zwischen dem Abgang aus der Arterie und der Aufzweigung in das Gefäßknäuel.

Die Rechnungen haben ergeben, daß der Blutdruck am Beginn der Aufzweigungen in das Glomusgefäßknäuel etwa gleich groß ist. Dieses Ergebnis scheint physiologisch sinnvoll zu sein. Aus anderen Organen ist bekannt, daß in der Regel der hydrostatische Perfusionsdruck am arteriellen Ende der Kapillare relativ konstant ist. Er würde für das Glomus caroticum bei einem Blutdruck von 80 - 90 mm Hg zwischen 50 - 60 mm Hg liegen. Für die Modellberechnungen spricht weiter, daß bei einem arteriellen Perfusionsdruck zwischen 20 und 30 mm Hg es zu einem Sistieren der Durchblutung kommt, wie es auch in Abbildung 30 dargestellt werden konnte.

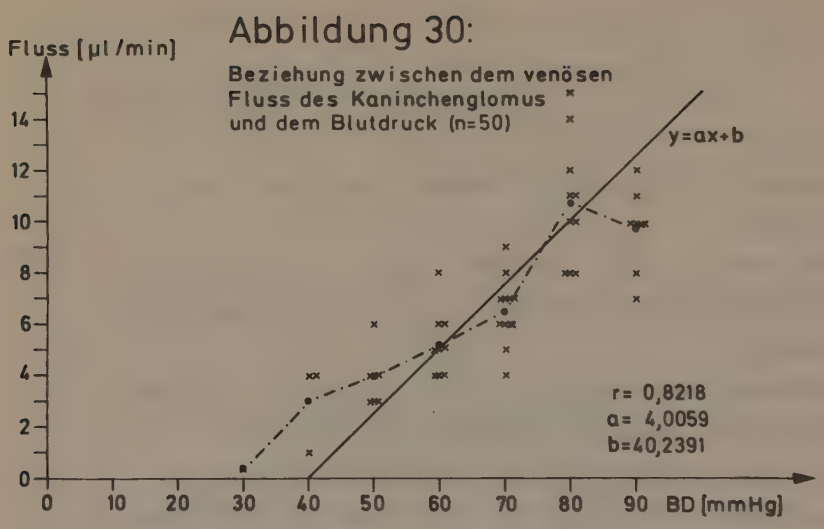


Abbildung 30

Venöser Fluß-Blutdruck-Beziehung in einem Kaninchenglomus

Eine unspezifische Erregung wurde von Ott et al. auch in einem Blutdruckbereich zwischen 20 und 30 mm Hg gefunden (75, 76).

VI ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß im Kaninchenglomus niedrige Gewebesauerstoffpartialdrucke von im Mittel 7 Torr vorherrschen. Diese niedrigen Gewebesauerstoffpartialdrucke kann das Glomus gegen die höheren Gewebesauerstoffpartialdrucke des umgebenden Gewebes aufrechterhalten durch eine sauerstoffundurchlässige Zone, die es umgibt. Es wird diskutiert, in welcher Weise der niedrige Gewebesauerstoffpartialdruck für die Chemorezeptoraktivität entscheidend ist. Änderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Glomus, die hervorgerufen wurden durch Änderung der Atemgaszusammensetzung, waren von Atemreaktionen gefolgt, die im physiologischen Bereich umgekehrt proportional zum Gewebesauerstoffpartialdruck waren. In unphysiologischen Gewebesauerstoffpartialdruckbereichen strebte das Atemminutenvolumen einem Grenzwert zu. Bei hohen Sauerstoffdrucken sank das Atemminutenvolumen nicht unter 33 % des Luftwertes und stieg bei niedrigen Sauerstoffpartialdrucken nicht über 67 % des Luftwertes.
Unter physiologischen Bedingungen konnten im Glomus caroticum des Kaninchens hohe Flüsse gemessen werden, deren Mittelwert bei 1250 ml/100 g · min lag. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß beim narkotisierten Tier der Fluß durch das Glomus mit dem Blutdruck abnimmt und unterhalb eines Blutdrucks von 20 bis 30 mm Hg zum erliegen kommt. Wurden Blutdrucke über dem Normaldruck des Tieres eingestellt, so konnte sowohl eine Flußzunahme als auch eine Flußabnahme gefunden werden. Es wird diskutiert, ob in dem einen Fall noch eine Flußautoregulation erhalten geblieben ist, die in dem anderen Fall durch Narkotika o. ä. aufgehoben ist.

Mit der histologischen Schnittechnik wurden die bei den Messungen durch die Stichelektroden verursachten Stichkanäle an einigen Beispielen rekonstruiert. Dabei fiel auf, daß das Kaninchenglomus eine außerordentlich variable Struktur besitzt. Auch kann das umgebende Gewebe des Glomus sich stark ändern.

Die mehr oder weniger zweidimensionalen Darstellungen mit der histologischen Technik wurden ergänzt durch die Darstellung der Gefäßknäuel verschiedener Kaninchenglomera mit Hilfe von Ausgußmodellen (Technovit-Methode). Auch diese Modelle demonstrieren die Variabilität der Kaninchenglomera.

VII LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKER, H., KELLER, H. P., LÜBBERS, D. W., BINGMANN, D., SCHULZE, H., CASPERS, H.: The relationship between neuronal activity of chemoreceptor fibers and tissue Po_2 of the carotid body of the cat during changes in arterial Po_2 and blood pressure. Pflügers Arch. 343, 287 - 296 (1973)

2. ACKER, H., LÜBBERS, D. W.: Eine sauerstoffundurchlässige Zone in der Wand der Arteria carotis der Katze. Experientia 27, 294 (1971)

3. ACKER, H., LÜBBERS, D. W.: Die Veränderung des Gewebesauerstoffdruckes im Glomus caroticum der Katze bei Änderung des arteriellen Sauerstoffdruckes (Po_2 (t)-Antwortkurve) und ihre Beeinflussung durch den Blutdruck. Nova acta Leopoldina 38, Nr. 211, 277 - 286 (1973)

4. ACKER, H., LÜBBERS, D. W.: The meaning of the tissue Po_2 of the carotid body for the chemoreceptive process. Ed. by Purves: The Peripheral Arterial Chemoreceptors. Cambridge University Press 1975

5. ACKER, H., LÜBBERS, D. W., PURVES, M. J.: Local oxygen tension field in the glomus caroticum of the cat and its change at changing arterial Po_2. Pflügers Arch. 329, 136 - 155 (1971)

6. ACKER, H., LÜBBERS, D. W., WEIGELT, H.: Hemoglobin-induced influence on oxygen solubility in the carotid body of the cat. Pflügers Arch. 343, R 11 (1973)

7. ACKER, H., WEIGELT, H., LÜBBERS, D. W., BINGMANN, D., CASPERS, H.: Effects of changes in Ca^{++} and K^{+} activity upon tissue Po_2 and chemoreceptor activity of the cat carotid body. XXVI Int. Congress of Physiol. Sciences - I. Arterial Chemoreceptors - Srinagar/Indien (im Druck)

8. ACKER, H., LÜBBERS, D. W., WEIGELT, H., BINGMANN, D., SCHÄFER, D., SEIDL, E.: The oxygen barrier in the carotid body of cat and rabbit. In: Oxygen Transport to Tissue. Ed. by Haim I. Bicher and Duane F. Bruley, pp. 609 - 615 (1973)

9. ACKER, H., WEIGELT, H., LÜBBERS, D. W., STEINHAUSEN, M.: Study on microcirculation of the cat's carotid body by means of dyestuffs. Pflügers Arch. 347, R 42 (1974)

10. ACKER, H., WEIGELT, H., LÜBBERS, D. W., STEINHAUSEN, M.: Vitalmikroskopische Untersuchungen des Plasmaskimmings am Glomus caroticum von Katze und Kaninchen. Unveröffentlichte Befunde, Heidelberg, Dezember 1974

11. ADAM, H., CZIHAK, G.: Arbeitsmethoden der makroskopischen und mikroskopischen Anatomie. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1964

12. ADAMS, W. E.: The comparative morphology of the carotid body and carotid sinus. Charles C. Thomas, Publishers Springfield, Illinois, USA 1958

13. BARTELS, H., HARMS, H.: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren. Pflügers Arch. 268, 334 - 365 (1959)

14. BAUMGÄRTL, H., LÜBBERS, D. W.: Platinum needle electrode for polarographic measurement of oxygen and hydrogen. In: Oxygen Supply, Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien pp. 130 - 137 (1973)

15. BAUMGÄRTL, H., GRUNEWALD, W., LÜBBERS, D. W.: Polarographic determination of the oxygen partial pressure field by Pt microelectrodes using the O_2-field in front of a Pt macroelectrode as a model. Pflügers Arch. 347, 49 - 61 1974)

16. BINGMANN, D., ACKER, H., SCHULZE, H.: Activity of chemoreceptor fibers in the sinus nerve and tissue Po_2 in the carotid body of the cat. In: Oxygen Transport to Tissue, Ed. by Haim Bicher and Duane F. Bruley, Plenum Publ. Corp., New York (1973), pp. 597 - 601

17. BINGMANN, D., SCHULZE, H., CASPERS, H., ACKER, H., KELLER, H.P., LÜBBERS, D. W.: Behavior of tissue Po_2 in the carotid body with increasing Pco_2 during respiratory arrest after breathing pure oxygen in the cat. Pflügers Arch., eingereicht zur Publikation 1975

18. BISCOE, T. J., PURVES, M. J.: Observations on the rhythmic variation in the cat carotid body chemoreceptor activity which has the same period as respiration J. Physiol. 190, 389 - 412 (1967)

19. BISCOE, T. J., PURVES, M. J.: Observations on carotid body chemoreceptor activity and cervical sympathetic discharge in the cat. J. Physiol. 190, 413 - 424 (1967)

20. BISCOE, T. J., BRADLEY, G. W., PURVES, M. J.: The relationship between carotid body chemoreceptor activity and carotid sinus pressure in the cat. J. Physiol. 203, 40 (1969)

21. BISCOE, T. J., BRADLEY, G. W., PURVES, M. J.: The relationship between carotid body chemoreceptor discharge, carotid sinus pressure and carotid body venous flow. J. Physiol. 208, 99 - 120 (1970)

22. BISCOE, T. J.: Carotid body: structure and function. Physiol. Rev. 51, 437 - 495 (1971)

23. BJURSTEDT, A. G. H.: Interaction of centrogenic and chemoreflex control of breathing during oxygen deficiency at rest. Acta physiol. scand. 12, Suppl. 38, pp. 1 - 88 (1946)

24. BOLZ, W.: Allgemeinnarkose beim Tier. Unter Berücksichtigung der Wild-, Zoo- und Laboratoriumstiere. Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1961

25. BRAUNBECK, W., VAUPEL, P., KUNKE, St., THEWS, G.: Atemgaswechsel und Verteilung der O_2-Drucke in der Kaninchenmilz. Pflügers Arch. 339, R 35 (1973)

26. BRDIČKA, R.: Grundlagen der physikalischen Chemie. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963

27. BRONSTEIN, I. N., SEMENDJAJEW, K. A.: Taschenbuch der Mathematik. Verlag Harri Deutsch, Zürich und Frankfurt/M. 1967

28. CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1969

29. CASPERS, H., SCHÜTZ, E., SPECKMANN, E. J.: Gleichspannungsveränderungen an der Hirnrinde bei Sauerstoffmangel. Z. Biol. 114, 112 - 126 (1964)

30. CHUNGCHAROEN, D., deBURGH DALY, M., SCHWEITZER, A.: The blood supply of the carotid body in cats, dogs and rabbits. J. Physiol. 117, 347 - 358 (1952)

31. CHUNGCHAROEN, D., de BURGH DALY, M., SCHWEITZER, A.: The blood supply of the superior cervical sumpathetic and the nodose ganglia in cats, dogs and rabbits. J. Physiol. 118, 528 - 536 (1952)

32. DALY, M., LAMBERTSEN, C. J., SCHWEITZER, A.: Observations on the volume of blood flow and oxygen utilisation of the carotid body in the cat. J. Physiol. 125, 67 - 89 (1954)

33. DeCASTRO, Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (Glomus caroticum) de l'homme et des mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glossopharyngien. Etudes anatomiques et expérimentales. Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid 24, 365 - 432 (1926)

34. DINTENFASS, L.: Blood microrheology- viscosity factors in blood flow, ischaemia and thrombosis. Butterworth & Co. (Publishers Ltd.) London: 88 Kingsway (1971)

35. DUKE, H. N., GREEN, J. H., NEIL, E.: Carotid chemoreceptor impulse activity during inhalation of carbon monoxide mixtures. J. Physiol. 118, 520 - 527 (1952)

36. ECKER, A., GAUPP, E.: Anatomie des Frosches. Friedrich Viehweg & Sohn Verlag, Braunschweig 1904

37. FISCHER, W.: Über die Funktion der Carotisdrüse. Z. ges. exp. Med. 39, 477 - 486 (1923)

38. FITZGERALD, R. S., PARKS, D. C.: Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats. Respiration Physiology 12, 218 - 229 (1971)

39. FLEMMING, B., HONIG, A., PÖTSCHKE, B., RAUHUT, U., ROLOFF, D., ROTH, W., SCHULZE, Chr.: Der Einfluß langzeitiger hypoxischer Perfusion des Karotissinus narkotisierter Katzen auf die renale Natrium- und Wasserausscheidung. Acta biol. med. germ. 27, 723 - 728 (1971)

40. FORSTER, R. E.: The diffusion of gases in the carotid body. The Proceedings of the Wates Foundation Symposium on Arterial Chemoreceptors, pp. 115 - 132, July 1966, Ed. by R. W. Torrance, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh

41. GLEICHMANN, U., LÜBBERS, D. W.: Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pco_2-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von Po_2, Pco_2 und pH im Blut. Pflügers Arch. 271, 456 - 472 (1960)

42. GRUNEWALD, W. A.: Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt-Elektrode bei Po_2-Messungen im steady state. Pflügers Arch. 320, 24 - 44 (1970)

43. GRUNEWALD, W. A.: Einstellzeit der Pt-Elektrode bei Messungen nichtstationärer O_2-Partialdrucke. Pflügers Arch. 322, 109 - 130 (1971)

44. HAMMER, K.: Lehrbuch der Physik. S. 122 - 123, R. Oldenbourg Verlag, München - Wien 1967

45. HERING, E., BREUER, J.: Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus. Sitzungsb. Akad. Wissensch. Wien 57 (1868) 672 und 58 (1868) 909

46. HESSER, C. M.: Central and chemoreflex components in the respiratory activity during acid-base displacements in the blood. Acta physiol. scand. 18, Suppl. 64, 1 - 69 (1949)

47. HEYMANS, J. F., HEYMANS, C.: Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien. Arch. Intern. Pharmacodyn. 33, 273 - 372 (1927)

48. HORNBEIN, T. F.: The relation between stimulus to chemoreceptors and their response. The proceedings of The Wates Foundation Symposium on Arterial Chemoreceptors, pp 65 - 78, July 1966, Ed. by R. W. Torrance, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh

49. HUSCHKE, E.: Über die Karotidendrüse einiger Amphibien. Treviranus' Z. Physiol. IV, 113 - 118 (1831)

50. JÖBSIS, F. F.: Oxidative metabolism at low Po_2. Fed. Proc. 31, No. 5 (1972)

51. KATSAROS, B., EDWARDS, A. W. T., PERKINS, J. F. Jr., LOESCHCKE, H. H.: Antwort der Ventilation auf Perfusion der vom übrigen Kreislauf isolierten Chemorezeptoren des Carotisgebiets mit Lösungen, in denen CO_2-Druck und Wasserstoffionen-Konzentration variiert wurden. Pflügers Arch. 282, 200 - 208 (1965)

52. KATSAROS, B., LOESCHCKE, H. H., LERCHE, D., SCHÖNTHAL, H., HAHN, N.: Wirkung der Bikarbonat-Alkalose auf die Lungenbelüftung beim Menschen. Bestimmung der Teilwirkung von pH und CO_2-Druck auf die Ventilation und Vergleich mit den Ergebnissen bei Acidose. Pflügers Arch. 271, 732 - 747 (1960)

53. KATSAROS, B.: Die Rolle der Chemorezeptoren des Carotisgebiets der narkotisierten Katze für die Antwort der Atmung auf isolierte Änderung der Wasserstoffionenkonzentration und des CO_2-Drucks des Blutes. Pflügers Arch. 282, 157 - 178 (1965)

54. KATSAROS, B.: Der Effekt der Durchtrennung der Sinusnerven auf die Atmung der narkotisierten Katze bei konstant gehaltenem arteriellen Druck in tiefem Niveau und der Einfluß stufenweiser Änderung des arteriellen Drucks auf die Atmung vor und nach Durchtrennung des Sinusnerven. Pflügers Arch. 282, 186 - 192 (1965)

55. KATSAROS, B., LOESCHCKE, H. H.: Die Rolle der Chemoreceptoren des Carotis- und Aorten-gebiets der Katze für die Antwort der Atmung auf isolierte Änderung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut. Pflügers Arch. 274, 21 (1962)

56. KELLER, H. P., SCHÄFER, D., LÜBBERS, D. W.: The structure of the network of the vessels of the carotid body of the cat and its evaluation by means of the scanning electron microscope. Z. Naturforsch. 276, H 9 (1972)

57. KELLER, H. P., LÜBBERS, D. W.: Flow measurement in the carotid body of the cat by the hydrogen clearance method. Pflügers Arch. 336, 217 - 224 (1972)

58. KIWULL, P., WIEMER, W., SCHÖNE, H.: The role of the carotid chemoreceptors in the CO_2-hyperpnea under hyperoxia. Pflügers Arch. 336, 171 - 186 (1972)

59. KNOCHE, H., DECKER, S., SCHMITT, G.: Morphologisch-experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Glomus caroticum. Zeitschrift für mikroskop. anatom. Forschung 83, 109 - 139 (1971)

60. KOEPCHEN, H. P.: Gauer, Kramer, Jung. Physiologie des Menschen, Bd. 6, Atmung, 266 - 280, Verlag Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972

61. KORKALA, O., HERVONEN, A.: Origin and development of the catecholamine-storing cells of the human fetal carotid body. Histochemie 37, 287 - 297 (1973)

62. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1964

63. LANDGREN, S., NEIL, E.: The contribution of carotid chemoreceptor mechanism to the rise of blood pressure caused by carotid occlusion. Acta physiol. scand. 23, 152 - 157, (1951)

64. LAURENT, P., JAGER-BARRÈS, M.-Cl.: Activité efférente d'origine centrale dans le nerf sino-cartidien du lapin. J. Physiol. (Paris) 61, 403 - 409, (1969)

65. LEITNER, L.-M., LIAUBET, M.-J.: Carotid body oxygen consumption of the cat in vitro. Pflügers Arch. 323, 315 - 322 (1971)

66. LOESCHCKE, G. C.: Spielen für die Ruheatmung des Menschen vom O_2-Druck abhängige Erregungen der Chemoreceptoren eine Rolle? Pflügers Arch. 257, 349 - 362 (1953)

67. LOESCHCKE, H. H., GERTZ, K. H.: Einfluß des O_2-Druckes in der Einatumungsluft auf die Atemtätigkeit des Menschen, geprüft unter Konstanthaltung des alveolären CO_2-Druckes. Pflügers Arch. 267, 460 - 477 (1958)

68. LÜBBERS, D. W., ACKER, H., KELLER, H. P., SEIDL, E.: The influence of blood pressure and and blood flow on the local tissue Po_2 of the carotid body. In: Neurohumoral and Metabolic Aspects of Injury. Ed. by A. G. B. Kovách, H. B. Stoner, John J. Spitzer, Plenum Publ. Corp. New York

69. LÜBBERS, D. W., ACKER, H.: Beiträge zum Funktions- und Wirkungsmechanismus des Carotiskörpers. Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 22, 1556 - 1559 (1972)

70. LÜBBERS, D. W., BAUMGÄRTL, H., FABEL, H., HUCH, A., KESSLER, M., KUNZE, K., RIEMANN, H., SEILER, D., SCHUCHHARDT, S.: Principle of construction and application of various platinum electrodes. Progr. Resp. Res. 3, 136 - 146 (1969)

71. LÜBBERS, D. W., WINDISCH, E.: Die Messung hoher Sauerstoffdrucke in kleinen Gas- oder Flüssigkeitsmengen mit der Pt-Elektrode. Pflügers Arch. 276, 429 - 434 (1963)

72. McCLOSKEY, D. O.: Autoregulation of blood flow in the denervated carotid body of the cat. J. Physiol. 211, 40 - 41 P, (1970)

73. McCLOSKEY, D. O., TORRANCE, R. W.: Autoregulation of the blood flow in the carotid body. Resp. Physiol. 13, 23 - 25 (1971)

74. N.N. The carotid bodies in oxygen regulation. The Lancet, January 1972, p. 79

75. OTT, N., KIWULL, P., WIEMER, W.: Zur Bedeutung der Chemoreflexe des Karotis- und Aortengebietes für die Atmungs- und Blutdruckregulation bei herabgesetztem Blutdruck. Z. Kreisl. Forsch. 60, 648 - 660 (1971)

76. OTT, N., KIWULL, P., WIEMER, W.: Zur Aktivierung der Chemorezeptoren des Glomus caroticum durch lokale arterielle Drucksenkung bei Kaninchen und Katze. Pflügers Arch. 325, 28 - 39 (1971)

77. PAINTAL, A. S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. Physiol. Rev. 53, pp. 159 - 227

78. PAINTAL, A. S.: The possible influence of the external environment on the responses of chemoreceptors. The Proceeding of The Wates Foundation Symposium on Arterial Chemoreceptors, pp. 149 - 151, July 1966, Edited by R. W. Torrance, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh

79. PAPPENHEIMER, J. R., KINTER, W. B.: Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. Am. J. Physiol. 185, 377 - 390, (1956)

80. PEARSE, A. G. E., POLAK, J. M., ROST, F. W. D., FONTAINE, J., Le LIÈVRE, C., Le DOUARIN, N.: Demonstration of the neural crest origin of type I (APUD) cells in the avian carotid body, using a cytochemical marker system. Histochemie 34, 191 - 203 (1973)

81. PIETRUSCHKA, F.: Cytochemical demonstration of catecholamines in cells of the carotid body in primary tissue culture. Cell. Tiss. Res. 151, 317 - 321 (1974)

82. PIROFSKY, B.: Blutviskosität und Hämatokrit. J. clin. Invest. 32, 292 (1953)

83. PONTE, J., PURVES, M. J.: The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. J. Physiol. 237, pp. 315 - 340 (1974)

83. PURVES, M. J.: The effect of hypoxia, hypercapnia and hypotension upon carotid body blood flow and oxygen consumption in the cat. J. Physiol. 209, 395 - 416 (1970)

85. ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. R. Oldenbourg Verlag, München - Wien 1968

86. SCHÄFER, D., SCHÄFER, S., LÜBBERS, D. W.: On the population of mitochondria in type I glomus cells of the cat and in cells of other organs. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23, 1611 - 1612 (1973)

87. SCHÄFER, D., SEIDL, E., ACKER, H., KELLER, H. P., LÜBBERS, D. W.: Arteriovenous anastomoses in the cat carotid body. Z. Zellforsch. 142, 515 - 524 (1973)

88. SEIDL, E.: The glomoid as a functional unit of the carotid body. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23, 1609 - 1610 (1973)

89. SEIDL, E.: Die Anwendung des Interferenzkontrast-Verfahrens am gefärbten Schnitt als Hilfsmittel bei der Rekonstruktion von Organellen. Leitz-Mitt. f. Wiss. u. Technik VI, Nr. 2, 57 - 58 (1973)

90. STARLINGER, H., LÜBBERS, D. W.: Methodische Untersuchungen zur polarographischen Messung der Atmung und des "kritischen O_2-Druckes" bei Mitochondrien und isolierten Zellen mit der membranbedeckten Pt-Elektrode. Pflügers Arch. 337, 19 - 28 (1972)

91. SUNDER-PLASSMANN, P.: Untersuchungen über den Bulbus carotidis bei Mensch und Tier im Hinblick auf die "Sinusreflexe" nach H. E. Hering; ein Vergleich mit anderen Gefäßstrecken; die Histopathologie des Bulbus carotidis; das Glomus caroticum. Z. Anat. EntwGesch. 93, 567 - 622 (1930)

92. VERNA, A.: Terminaisons nerveuses afférentes et efférentes dans le glomus carotidien du lapin. Journal de Microscopie 16, 299 - 308 (1973)

93. WESTPHAL, W. H.: Physik. Ein Lehrbuch von W. H. Westphal. Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1959

94. WIEMER, W., OTT, N., WINTERSTEIN, H.: Reflektorische und zentrale Anteile der O_2-Mangel- und CO_2-Hyperpnoe des Kaninchens. Z. Biol. 114, 230 - 263

95. WIEMER, W., OTT, N., WINTERSTEIN, H.: Reflektorische und zentrale Anteile der Hyperpnoe bei HCl-Acidose. Z. Biol. 114, 299 - 308

96. WIEMER, W., KIWULL, P.: The role of the vagus nerves in the respiratory response to CO_2 under hyperoxic conditions. Pflügers Arch. 336, 147 - 170 (1972)

97. WIEMER, W., SCHÖNE, H., KIWULL, P.: The influence of PaO_2 on the effects of sinus nerve stimulation with intact and inactivated vagi. Pflügers Arch. 341, 331 - 345 (1973)

98. WODICK, R.: Compensation of measuring errors produced by finite response time in polarographic measurements with electrodes sensitive to oxygen and hydrogen.
Pflügers Arch. 336, 327 - 344 (1972)

99. WODICK, R.: Bestimmung des Einstellverhaltens von sauerstoffempfindlichen Platinelektroden durch Messungen im lebenden Gewebe.
Pflügers Arch. 339, 49 - 58 (1973)

100. WODICK, R.: Möglichkeiten und Grenzen der Bestimmung der Blutversorgung mit Hilfe der lokalen Wasserstoffclearance.
Habilitationsschrift, Bochum 1973

101. ZANDER, R., LANG, W.: Does oxygen solubility of zero exist in the biological field?
Pflügers Arch. 355, R 37 (1975)

Lebenslauf

Am 26. April 1945 wurde ich, Hartmut Weigelt, als Sohn der Eheleute Otto Weigelt und Anna Weigelt, geborene Glemser, in Stuttgart geboren.

Im Herbst 1951 wurde ich in die Freie Waldorfschule in Stuttgart eingeschult. Die Reifeprüfung legte ich im Frühjahr 1965 am Wilhelmsgymnasium in Stuttgart ab.

Im Anschluß an die Reifeprüfung leistete ich vom Frühjahr 1965 bis zum Herbst 1966 meinen Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1966 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Stuttgart. Im Sommersemester 1968 setzte ich mein Studium in der Fachrichtung Biologie fort. 1971 legte ich das Vordiplom und 1972 das Diplom in der Fachrichtung Biologie ab.

Nach der Fertigstellung der Diplomarbeit am Institut für Biochemie der Universität Stuttgart war ich von September 1971 bis Juni 1972 am Institut für Arbeitsmedizin der Universität Tübingen, Forschungsstelle Dr. Zorn, mit der Durchführung einer wissenschaftlichen Arbeit betraut.

Seit Juli 1972 bin ich am Max-Planck-Institut für Systemphysiologie unter dem Direktor Professor Dr. med. D. W. Lübbers in Dortmund als wissenschaftlicher Assistent tätig.